발간등록번호
11-1470129-000124-10

알기 쉬운 독성학의 이해

2007

머 리 말

국립독성연구원에서는 식품·의약품 등의 안전성 확보를 위한 과학적 근거를 마련하고 그 기반을 구축하는 정책지원 연구의 일환으로 2002년부터 「독성물질국가관리사업(KNTP)」을 수행하고 있습니다. 국민건강과 직결된 독성물질에 대한 관리 수준은 그 나라의 국민보건 및 과학기술 발전정도와 선진수준을 가늠할 수 있는 주요 요건이라 생각됩니다.

이에 일반 국민들의 「독성물질국가관리사업」에 대한 이해를 돕고, 독성학과 관련된 기초 지식의 보급을 통하여 국민적인 참여의식을 고취시키고자 미국 국립의학도서관의 ‘독성과 환경보건 정보 프로그램(The Toxicology and Environmental Health Information Program)’에서 제공하고 있는 독성학 교습서(Toxicology Tutorials)를 국내 학생 및 일반 독자들이 접하기 쉽도록 2003년부터 2006년까지「독성학의 기본이해(1)~(3)」를 기획간행물로 연속하여 번역·발간하였습니다.

그 동안 많은 분들이 이 책에 대해 애정 어린 관심을 통하여 건설적인 제안을 해주셨으며, 이를 바탕으로 다시 한 번 독자들이 보다 공부하기 편리하도록 1, 2, 3권의 내용을 보강하여 한 권에 담은 「알기 쉬운 독성학의 이해」로 발간하게 되었습니다.

본 교재를 통하여 일반 독자들뿐만 아니라 특히 독성학에 관심이 있는 우리 학생들이 일상생활 속에서 독성학과 관련된 문제를 이해하는데 많은 도움이 되기를 바랍니다.

2007년 6월

국립독성연구원장 최 수 영

목 차

제1장 기본 원리

제1장 기본 원리

1.1 서론

1.1.1 독성학이란 무엇인가?

독성학(Toxicology)의 고전적인 정의는 “**독에 관한 과학**”이다. 인간을 비롯한 다른 생명체에 대해서 어떻게 다양한 종류의 물질이 해를 미치는지를 이해하게 됨에 따라서, 독성학은 *“화학물질 또는 물리적인 성질을 가진 물질이 생명체에 미치는 유해효과(adverse effect)를 연구하는 학문”*으로 좀 더 구체적으로 정의되어진다.

이러한 유해효과는 즉사(immediate death)에서부터 수개월 내지 수년이 지나도 미묘한 변화를 알지 못 하는 범위까지 많은 형태로 일어날 수 있다. 또한 기관, 세포의 형태 또는 특정 생화학물질과 같은 체내에 있어서 다양한 수준으로 일어날 수 있다. 독성물질의 생체 내 영향에 대한 이해는 의학의 발달과 함께 발전되어왔다. 해부학적으로나 생체기능에서 관찰되는 다양한 변화는 이보다 앞서 생체내의 감지되지 않았던 특정 생화학적 변화에서 유래된 결과이다.

독성학의 역사적인 발전은 초기 동굴거주자들이 독을 포함한 식물이나 동물을 알아내게 되어 이들의 추출물을 사냥이나 전쟁에 사용하면서부터 시작되었다. 기원전 1,500년의 기록에 의하면 독미나리, 아편, 독화살과 특정 금속 등이 적을 중독 시키거나 사형을 집행하는데 사용되었다.

시간이 흐름에 따라 독은 널리, 소위 위대한 궤변들과 함께한 사건들에서 사용되어졌다. 주목할 만한 독에 의한 희생자로 소크라테스, 클레오파트라, 클라우디우스가 있다. 르네상스와 계몽시대에 이르러 독성학의 기본적인 개념이 형성되기 시작되었다. 이러한 관점에서 보면 파라셀수스*(~1500 AD)*와 올피라*(~1800 AD)*의 연구가 주목할 만 하다.

파라셀수스(Paracelsus)는 식물이나 동물의 독성의 원인이 되는 특정 화학물질을 확인하였다. 그는 또한 화학물질의 양에 따른 생체반응에 관하여 기록을 남겼다. 그의 연구는 소량의 물질은 해가 없거나 유익한 반면에, 다량은 유독할 수 있음을 보여주었다. 이것은 현재 독성학의 주요 개념인 용량-반응 관계로 알려져 있다. *"모든 물질은 독이다 : 독이 없는 것은 없다. 올바른 양이 독과 약을 결정한다."* 라는 파라셀수스의 문구가 종종 인용되고 있다.

스페인 내과의사인 **올피라**(Orfila)는 종종 독성학의 창시자로 여겨지는데, 그는 최초로 그 당시의 독의 화학적 성질과 생물학적 성질의 상호관계에 대해 체계적으로 정리하였고, 독 및 그와 관련된 조직 손상에 대한 부검 결과 분석을 통하여 특정 장기에 대한 독성작용을 증명하였다.

20세기에는 독성학에 대한 이해 수준이 눈에 띄게 진보하였다. DNA(디옥시리보핵산)와 생체기능 유지를 담당하는 다양한 생화학 물질들이 발견되었고, 현재 조직과 세포에 있어서 독성작용에 대한 우리의 이해 수준은 분자수준에까지 이르고 있다. 그리고 실제 모든 독성작용은 세포내 분자들과 생화학 물질들의 변화에 의해 야기되는 것으로 인식되고 있다.

생체이물(Xenobiotics)은 생체로 유입된 외부 이물질을 뜻하는 용어로, *"이방인"*을 의미하는 그리스어 어원이 xeno에서 유래되었다. 생체이물은 *(의약품과 같이)* 유익한 작용을 나타내거나, 또는 *(납과 같이)* 독성을 유발하기도 한다.

파라셀수스가 수백 년 전에 제안한 것 같이, 어떤 물질이 치료제가 될지 독이 될지는 양의 차이로 결정된다. 소량의 생체이물은 독성이 없거나 오히려 유용할 수 도 있다. 그러나 양이 증가되면 독이 되고 치명적인 결과를 초래할 수 도 있다.

이러한 개념을 보여주는 몇 가지 예는 다음 표와 같다.

물질	독성이 없거나 유용한 용량	독성용량	치사량
Alcohol *혈중알콜농도*	0.05%	0.1%	0.5%
일산화탄소 *헤모글로빈 결합 %*	<10%	20-30%	>60%
Secobaraital*(수면제)* *혈중농도*	0.1mg/dl	0.7mg/dl	>1mg/dl
아스피린	0.65gm*(2정)*	9.75gm*(30정)*	34gm*(105정)*
Ibuprofin *E.G., ADVIL & MOTRIN*	400mg*(2정)*	1,400mg*(7정)*	12,000mg*(60정)*

Principles of Clinical Toxicology*(T. Gossel and J. Bricker, eds)*

1.1.2 독성학 기본 용어

독성학은 의학을 포함하고 있다. 따라서 의학용어가 독성학 용어이다. 대부분의 용어는 아주 전문적이다. 그러나, 어떤 용어들은 아주 일반적이며 다양한 분야에 걸쳐서 사용된다. 다음 문장들에는 이러한 가장 일반적으로 사용되는 용어들에 대하여 논할 것이다.

독성학은 생체에 대한 화학물질 또는 물리학적 특성을 가진 물질의 유해작용에 관한 연구이다. **독성학자**는 물질의 유해작용을 결정하고, 이러한 작용과 관련된 세포학적, 생화학적, 분자기전을 연구하는 과학자이다.

문헌상에서 독성작용을 유발하는 물질에 대한 용어와 정의가 항상 일정하게 사용되지는 않는다. 가장 일반적인 용어로 독물(toxicant), 독소(toxin), 독(poison), 독성제제(toxic agent), 독성물질(toxic substance), 독성화학물질(toxic chemical) 등이 있다.

독물, 독소, 독 등은 종종 문헌상에서 서로 혼용되어 사용되고 있다. : 그러나, 아래와 같이 약간의 차이가 존재한다.

독성제제는 유해한 생물학적 작용(adverse biological effect)을 일으킬

수 있는 것을 말하며, 화학적 또는 물리적, 생물학적 형태를 가질 수 있다. 예를 들어서 청산(*cyanide*)은 화학적 형태이고, 방사능(*radiation*)은 물리적 형태며, 뱀독(*snake venom*)은 생물학적 형태이다.

독물 Toxicants	어떤 성질에 의해 유해한 생물학적 작용을 나타내는 물질 천연에 있는 화학물질이거나, 물리적인 물질일 수 있음 다양한 형태의 효과를 나타냄 *(급성, 만성 등).*
독소 Toxins	생물체에 의해 생산된 특정 단백질 *(버섯독소 또는 파상풍독소)* 대부분 즉각적인 작용을 보임
독 Poisons	아주 적은 양으로 노출 시 즉사나 병을 유발하는 독물

질병을 일으키는 생물학적 유기체와는 구별되어진다. 이들 유기체들은 유기체에 침입을 하여 번식하는 성질을 가지고 있으며 생물학적 활성을 통해 그들의 작용을 나타내므로 독성시약으로 분류되지 않는다. 이러한 예가 세포막에 손상을 주어 세포사를 일으키는 바이러스다.

만약 침입한 유기체가 독성의 원인이 되는 화학물질을 분비한다면, 분비된 물질은 **생물학적 독소**(biological toxins)로 간주되며, 이것을 야기한 생물체를 **독성유기체**(toxic organism)라 한다. 그 예가 파상풍으로, 파상풍은 박테리아 *Clostridium tetani* 에 의해 발생된다. 박테리아 *C. tetani* 자체는 세포에 침입하여 세포를 파괴함으로서 병을 일으키지는 않는다. 오히려 박테리아에 의해 분비된 독소가 신경계로 이송되어 병을 일으킨다(신경독소).

독성물질은 단순히 독성을 가지는 물질을 총칭한다. 단일물질이거나 혼합물일 수 있다. 예를 들어 크롬산납(lead chromate), 석면(asbestos), 가솔린(gasoline) 등은 모두 독성물질이다. 크롬산 납은 단일성분의 **독성화학물질**에 해당되고, 석면은 특정한 화학조성을 가진 것이 아닌 다양한 섬유소나 광물질로 구성된 **독성원료**(Toxic material)에 해당된다. 또한 가솔린은 독성화학물질이 아닌 많은 화학물질들로 구성된 독성물질이다. 독성물질이 항상 일정한 조성을 가지는 것은 아니다. 예를 들면, 가솔린의 조성은 옥탄수준, 제조사, 계절 등에 따라 다르다.

독성물질은 조성에 따라 유기, 무기물로 구별된다.

유기독소 Organic toxins	기원적으로 살아있는 유기체로부터 유래된 물질. 탄소원자를 포함하고 있고, 자연에서 얻어질 뿐만 아니라 인간에 의해 합성 가능한 거대분자
무기독소 Inorganic toxins	살아있는 생물체로부터 유래되지 않은 특정 화학물질*(광물)* 단지 소수의 원자로 구성된 작은 분자물질*(이산화질소, Nitrogen dioxide)*

독성물질은 **전신독소**(systemic toxins) 또는 **장기독소**(organ toxins)로 구분할 수 있다.

전신독소는 특정한 부위보다는 몸 전체 또는 여러 장기에 영향을 미치는 것으로, 예를 들어 청산칼륨(potassium cyanide)은 산소를 사용하는 모든 세포의 작용을 방해함으로서 몸에 있는 모든 세포와 장기에 영향을 주는 독성물질이다.

독물은 또한 신체 전체에 손상을 나타내지 않고 오로지 특정조직 또는 특정장기에만 독성을 보일 수도 있다. 이러한 특정 부위를 **표적장기**(target organs) 또는 **표적조직**(target tissues)이라 한다.

○ 벤젠(benzene)은 주로 혈액생성조직에 독성을 보이는 **특정장기독소**이다.

○ 납(lead) 또한 특정장기독소이나 세 가지의 **표적장기**를 가진다(중추신경계, 신장, 조혈기관).

독물은 몇몇 장기에 존재하고 있는 특정한 형태의 조직(*예;결합조직*)에 영향을 주기도 하는데, 이러한 독성부위를 **표적조직**이라고 한다.

신체에는 다양한 유형의 세포가 존재하고 있으며, 이들은 몇 가지 방법으로 분류 되어질 수 있다.

○ 기본구조(예 : 입방형 세포들)

○ 조직형태(예 : 간의 간세포)

○ 배(생식)세포(예 : 난자와 정자)

○ 체세포 (예 : 몸의 비생식세포)

배세포(Germ cell)는 생식과정에 포함된 세포로, 새로운 개체를 생성할 수 있는 세포이다. 이들은 특정한 성에 대한 특정염색체 한 세트만을 가진다. 즉 남성 생식세포는 정자로, 여성 생식세포들은 난자로 발달한다. 배세포에 대한 독성은(선천적 결손 또는 유산 같은) 발생중인 태아에 대하여 영향을 야기할 수 있다.

체세포(Somatic cell)는 생식세포를 제외한 신체의 모든 세포들을 말한다. 이들은 두 세트(쌍)의 염색체를 가진다. 체세포에 대한 독성은 노출 개체에 대하여(피부염, 사망, 종양 같은) 다양한 독성작용을 초래한다.

1.2 용량 및 용량반응

1.2.1 용 량

용량(Dose)은 한 번에 투여하는 물질의 량으로 정의된다. 그러나 생체이물(xenobiotics)에 대한 노출을 특성화하기 위해서는 다양한 다른 변수들이 요구된다. 가장 중요한 것은 투여용량의 횟수, 빈도 그리고 총 투여기간이다. 예를 들면 :

○ 단회 양으로 650 mg 타이레놀(Tylenol)
○ 10일 동안 매 8시간 간격의 500 mg 페니실린(Penicillin)
○ 90일 동안 매일 10 mg 디디티(DDT)

몇 가지 **용량 형태**가 존재한다. 예로서 노출량(Exposure dose), 흡수량(Absorbed dose), 투여량(Administered dose) 그리고 총량(Total dose)이 있다.

노출량	환경 중 측정되어지는 생체이물의 양
흡수량	체내로 들어오는 실질적인 노출량
투여량	대개는 구강 또는 주사로 투여되는 양
총 량	모든 개별 용량에 대한 합계

총량의 **세분화**는 일반적으로 총량이 야기할 독성의 가능성을 감소시킨다. 그 이유는 만약 다음 용량을 받아들이기 전에 충분한 시간이 경과된다면, 신체는 종종 각각의 독성용량에 대한 작용을 치유할 수 있기 때문이다. 총량으로 한 번에 받아들일 경우에 해로운 경우라도 오랜 기간에 걸쳐 투여되는 때는 무독해지는 것이다. 예를 들면, 성인의 경우, 한 번에 스트리키닌(strychnine) 30 mg을 복용하면 죽음을 야기할 수 있지만, 10 일간 매일 3 mg의 스트리키닌을 복용하면 치명적이지 않다는 것이다.

독성학에 사용되는 **단위**는 의학에서 사용되는 단위와 기본적으로 동일하다. **그람**(Gram)이 표준단위이다. 그러나 대부분의 경우 노출은 이보다

적은 양이어서 **밀리그람**(milligram, **mg**)이 일반적으로 사용된다. 예를 들어, 일반적으로 타이레놀의 성인용량은 650 mg 이다.

용량에 대한 임상 및 독성작용은 연령 및 신체크기와 관련되어 있다. 예를 들면, 650 mg이 타이레놀의 성인용량이다. 이 용량은 어린아이에게는 아주 강한 독성을 보일 수 있다. 따라서 어린이용 타이레놀 1정은 단지 80 mg을 함유한다. 유효성과 독성을 비교하는 보다 나은 수단으로 몸무게에 근거한 투여량을 사용한다. 일반적인 용량 단위는 체중(kg)에 대한 물질의 양(mg)에 해당하는 **mg/kg** 이다.

또 다른 중요한 인자는 복용되는 용량의 전체적인 **시간**(time)인데, 이것은 특히 노출기간이 수 일 또는 만성노출인 경우에 중요하다. 일반적으로 사용되는 시간단위는 1일로, 일상적인 투여량 단위는 **mg/kg/day** 이다.

일부 생체이물은 밀리그람 단위보다도 훨씬 적은 량으로 독성을 나타내므로 **마이크로그람**(microgram, **μg**)이 사용된다. 그 외 단위를 아래 표에 나타내었다.

단위	gram 환산	지수형태
Kilogram(kg)	1000.0g	10^{3}g
Gram(g)	1.0g	1g
Miligram(mg)	0.001g	10^{-3}g
Microgram(µ)	0.000,001g	10^{-6}g
Nanogram(ng)	0.000,000,001g	10^{-9}g
Picogram(pg)	0.000,000,000,001g	10^{-12}g
Femtogram(fg)	0.000,000,000,000,001g	10^{-15}g

환경노출단위(Environmental exposure units)는 단위 매체(media)내에 존재하는 생체이물의 량으로 표현된다.

○ 액체에 대해 mg/liter(mg/l)

○ 고체에 대해 mg/gram(mg/g)

○ 기체에 대해 mg/cubic meter(mg/m^3)

필요에 따라 이보다 낮은 단위가 사용되고 있으며(예, μg/ml), 그 외 자주 사용되는 단위로 백만(10^6)분의 일(ppm), 10억(10^9)분의 일(ppb), 1조(10^{12})분의 일(ppt)이 있다.

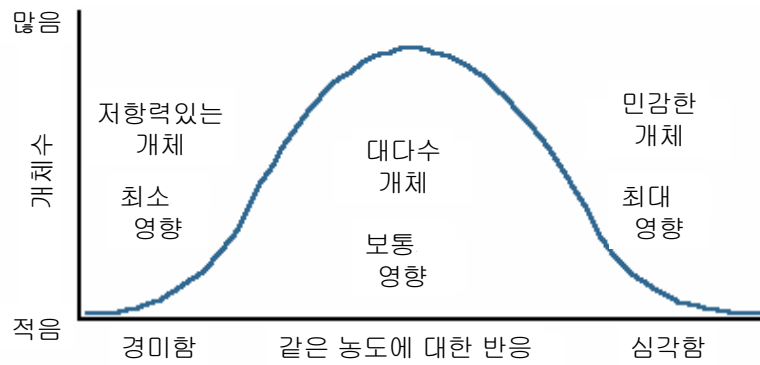
1.2.2 용량반응

용량-반응 관계(dose-response relationship)는 독성학의 기초적이고 필수적인 개념으로, 노출과 유발효과 사이의 상관관계를 설명해준다. 일반적으로 용량이 높으면 높을수록, 반응은 더 심해진다. 용량-반응 관계는 실험동물, 인간의 임상 또는 세포연구로부터 관찰되는 자료를 근거로 한다.

용량-반응 관계에 대한 지식은

○ 실제로 관측되는 화학물질이 가진 작용에 관한 원인을 확립하게 한다.

○ 유도된 작용이 나타나는 최소용량, 즉 역치작용(Threshold effect)을 확립하게 한다.

○ 손상 생성 지점에서의 비율, 즉 용량반응에 대한 기울기를 결정하게 한다.

모집단 내에서 독성물질에 대한 대부분 반응은 비슷하게 나타난다. 그러나 일부는 수용성을 나타내고 일부는 저항성을 나타내는 폭넓은 변화의 반응이 측정되어질 수 있다. 위에서 보여준 것처럼, 각 개체별 반응은 종모양의 표준분포곡선을 갖는다.

용량반응은 개체의 68%에 해당되는 보통 평균±1S.D.(*표준편차*)로 나타내며, 또 편차가 반응의 95%를 차지하는 2SD로 표현된다. 표준편차가 크면 반응에 있어서 차이가 크다는 것을 의미한다. 예를 들어 시험결과 15±8 mg은 15±2 mg 경우 보다 더 변이성이 크다는 것을 나타낸다.

용량-반응곡선은 일반적으로 S자곡선(sigmoid curve)의 형태를 가진다. 각 자료 값이 가능한 한 매끈한 곡선을 형성하도록 하여야 한다. 대부분의 경우 낮은 용량에서는 독성이 없다가 처음 독성을 보이는 지점을 **역치**용량수준(threshold dose level)이라 한다. 이 지점에서부터 용량이 증가하면 곡선은 증가한다. 위의 곡선에 따르면 10 mg 에서는 독성이 없으나 35 mg 에서는 100% 독성을 나타낸다.

독성작용에 대한 **역치**는 생체가 생체이물을 해독하거나 독성손상에 대한 회복능력을 넘어서는 지점에서 발생된다. 대부분의 장기는 장기 기능의 일부 손상으로 인해 기능이 저하되지 않도록 하는 보존능력(reserve capacity)이 있다. 예를 들어, 간에서 **간경화**(cirrhosis)의 진행은 섬유조직이 50%를 넘어가기 전까지는 임상효과를 나타내질 않는다.

용량-반응 곡선의 모양과 기울기는 특정용량에서의 독성을 예측하는데 매우 중요하다. 독성물질 사이의 주된 차이는 역치지점 뿐만 아니라 용량에 있어서 단위변화 당 분포반응의 백분율(즉, 기울기)에서 나타난다. 위(앞)의 그림에서와 같이 독성물질 A는 독성물질 B보다도 높은 역치값을 가지나, 기울기는 급하다.

1.2.3 독성작용에 대한 용량평가

용량-반응 곡선은 화학물질의 용량평가를 이끌어 내기 위해 사용된다. 급성독성에 대한 일반적인 용량평가는 **LD50**(치사량, *Lethal Dose* 50%)가 사용되는데, 통계적으로 개체의 50%가 죽을 것으로 예상되는 용량이다. 아래 그림에는 20 mg의 LD50가 어떻게 계산되었는지를 나타내었다.

다른 용량평가치도 사용된다. LD0는 어떤 개체도 죽지 않을 것으로 예상되는 양을 나타내며, 치사율에 대한 역치 값 바로 아래에 해당된다. LD10은 개체들 중 10%가 죽는 용량에 해당된다.

흡입독성시험에서는 노출에 대한 값으로 공기 농도가 사용된다. 따라서, LC50는 50% 치사농도(*Lethal Concentration*)를 나타내며, 그룹 중 50%를 죽이는 가스농도로 계산된다. 때때로 LC0와 LC10 또한 사용된다.

유효용량(Effective Doses, **EDs**)은 물질의 유효성을 나타내는데 사용된

다. 일반적으로 유효용량은 유익한 작용(고통의 감소)을 간주되는데, 때에 따라서는 마비와 같은 해로운 작용으로 나타날 수도 있다. 따라서 반드시 특정 종말점이 제시되어야 한다. 통상적인 용어들은 다음과 같다. :

ED0	집단의 0%에 대하여 유효함
ED10	집단의 10%에 대하여 유효함
ED50	집단의 50%에 대하여 유효함
ED90	집단의 90%에 대하여 유효함

독성용량(Toxic doses, **TDs**)은 유해한 독성작용을 일으키는 용량으로 사용되는데, 일반적인 용량 추정치를 아래에 나타내었다.

TD0	집단의 0%에 대해 독성을 나타냄
TD10	집단의 10%에 대해 독성을 나타냄
TD50	집단의 50%에 대해 독성을 나타냄
TD90	집단의 90%에 대해 독성을 나타냄

유효 및 **독성용량 수준**에 관한 지식은 독성학자나 임상학자가 의약품의 상대적 안전성을 결정하는데 도움을 준다. 위에서 보여준 것 같이, 동일한 약품에 대하여 두 가지 용량-반응 곡선이 나타난다. 하나는 유효성에

대한 것이고 또 다른 하나는 독성에 관한 것이다. 이 경우, 용량이 50-75% 유효용량에서는 독성을 일으키지 않는 반면에, 90% 유효용량에서는 약간의 독성을 가져올 수 있다.

1.2.4 치료계수

치료계수(Therapeutic Index, TI)는 독성용량과 치료 유효용량을 비교하기 위해 사용된다. TI는 의약품의 상대적인 안전성을 나타내며, 이는 바람직한 치료반응을 나타내는데 요구되는 용량에 대하여 독성을 나타내는 용량의 비율이다. 일반적으로 TI를 유도하기 위해서 사용되는 방법이 50% 용량-반응 점(point)이다. 예를 들면, 만약 LD50가 200 mg이고, ED50이 20 mg인 경우 TI은 10*(200/20)*이 된다. 임상학자들은 의약품이 TI가 3을 가진 경우보다 10을 가졌을 경우에 보다 더 안전한 것으로 간주한다.

TI를 산출하기 위해서 **ED50**와 **LD50**를 사용하는 것은 치료 및 치사효과에 대한 용량-반응 곡선의 기울기에 의존하기 때문에, 안전성에 대하여 잘못된 해석을 가져오게 할 수 있다. 따라서, 이러한 결함을 극복하기 위해서 독성학자들은 종종 의약품의 안전성을 나타내는 또 다른 용어인 **안전역**(Margin of Safety, **MOS**)을 사용한다.

MOS는 일반적으로 99% 유효적인 용량(ED99)에 대한 정확히 치사범위(LD01) 내의 용량의 비율로 계산된다. 즉, MOS = LD01/ED99 이다.

기울기와 역치용량에 있어서의 차이로 인하여, 낮은 용량이 독성을 나타내지 않고 효과적으로 작용할 수 있을 것이다. 비록 많은 환자들이 고용량으로 이득을 보았다할 지라도, 독성 또는 죽음이 발생할 가능성이 있다면 이러한 이득은 상쇄된다. 이러한 유효용량반응과 독성용량반응 사이의 관계를 위의 그림에 나타내었다.

기울기에 대한 지식이 다양한 물질의 독성을 비교하는데 중요하다. 어떤 독성물질의 경우는 약간의 용량증가가 반응에 있어서는 큰 증가를 가져올 수 있고*(toxicant A, 가파른 기울기)*, 동일하게 반응이 증가하는데 있어서 다른 독성물질의 경우, 훨씬 더 많은 용량이 요구되기도 한다*(toxicant B, 완만한 기울기)*.

1.2.5 무해용량과 최소유해용량

무해용량(NOAEL, No Observed Adverse Effect Level)과 **최소유해용량(LOAEL,** Low Observed Adverse Effect Level) 두 가지 용어가 강조되어진다. 이들은 사람의 임상연구 또는 동물실험에서 유래된 **실질적인 자료의 값**들이다.

무해용량	독성이나 유해효과가 **관찰되지 않은 최고자료값(지점)**
최소유해용량	독성이나 유해효과가 **관찰된 최저자료값(지점)**

문헌상에서 **무영향량**(No Observed Effect Level, NOEL)과 **최소영향량**(Low Observed Effect Level, LOEL), 이 발견되기도 하는데, 독성 또는 해로운 작용을 의미하는 용도로 필수적으로 사용되는 것이 아니라, 화학물질의 이로운 효과를 기술하는데 사용된다.

무해용량(NOAEL), 최소유해용량(LOAEL), 무영향량(NOEL) 그리고 최소영향량(LOEL)은 위해성 평가에 있어서 매우 중요하다.

요 약

화학물질과 물리적 물질의 작용은 많은 인자들에 의존하고 있다. 가장 중요한 것이 수용되는 량*(용량)*이다. 어떤 것들은 매우 큰 용량임에도 불구하고 독성이 없는(예, quart) 반면에, 다른 물질들은 한방울 보다 아주 적은 소량임에도 치명적일 수 있다.

독성 반응의 크기는 용량수준이 증가함에 따라서 물질들에 따라 다양할 수 있다. 증가하는 용량수준에 대한 반응의 관계가 용량-반응관계로 알려져 있다. 어떤 화학물질의 독성은 용량이 증가함에 따라 급속하게 증가하는 반면에 다른 물질들의 독성은 용량이 증가함에 따라 완만하게 증가할 수 있다.

비록 많은 중요한 단위들이 있지만, 가장 일반적인 용량 단위는 밀리그람이다. LD50과 ED50 같은 용어들은 독성을 비교하는데 사용된다.

연습문제

문1. 전체 기간동안 각각의 개인에게 투여된 물질의 양 또는 분할하여 개인에게 투여되어진 용량을 무엇이라 하는가?

1) 노출량
2) 흡수량
3) 총량

총량(Total dose)은 전체 기간동안 개인에게 투여되어진 물질의 량 또는 분할하여 개인에게 투여되어진 용량이다. 총량은 누적된 독성을 평가할 때 중요하다.

문2. 전체기간 동안 투여되어진 총량을 세분화시킬 경우 나타나는 결과는?

1) 독성이 줄어든다.
2) 독성이 증가한다.

전체 기간동안 투여되어진 총량을 세분화시키면 독성은 줄어든다. 이는 대부분의 독성에 적용된다. 그러나 발암성이나 돌연변이 유발성에는 적용될 수 없다.

문3. 일정기간 동안 개인의 체중에 따라서 물질이 투여되어지거나 흡수되어진 량을 포함하는 용량단위는?

1) PPM/hour
2) mg/kg/day
3) kg/100lb/week

일정기간동안 개인의 체중에 따라서 물질이 투여되어지거나 흡수되어진 양을 포함하는 용량단위는 mg/kg/day 이다. 다른 경우에는, 훨씬 더 작은 용량단위가 사용되기도 한다(예, μg/kg/day).

문4. mg이 나타내는 것은?

1) g의 1/100
2) g의 1/1000
3) 1000 g

mg은 g의 1/1000 을 나타낸다. 이는 약학에 사용되는 가장 공통된 단위이다.

문5. 용량-반응 관계에 대한 지식은 다음의 어떤 사항을 결정하여 주는가?

1) 노출이 작용을 야기하였는지 그렇지 않은지, 작용에 대한 역치 그리고 용량수준의 증가시 생성되는 작용의 비율
2) 생체이물의 대사작용 정도
3) 흡수량에 대한 노출용량의 관계

용량-반응 관계에 대한 지식은 우리에게 노출이 작용을 야기하였는지 그렇지 않은지, 작용에 대한 역치 그리고 용량수준의 증가시 생성되는 작용의 비율을 결정할 수 있게 해준다. 독성작용의 증가비율은 용량-반응 곡선의 “기울기”로 알려져 있다.

문6. 독성반응의 다양성에 대한 일반적인 수치가 표준편차이다. 표준편차 1이 나타내는 것은?

1) 반응의 95%
2) 반응의 35%
3) 반응의 68%

표준편차 1은 반응의 68%를 나타낸다. 표준편차 1은 반응의 다양성을 나타내는데 일반적으로 사용된다.

문7. 처음으로 독성작용을 나타내는 용량을 무엇이라 하는가?

1) 역치용량(Threshold Dose)
2) 최초용량(First Dose)
3) 중간독성용량(Median Toxic Dose)

처음으로 독성을 나타내는 용량을 역치용량(threshold dose)이라 한다. 종종 역치용량 아래의 용량을 아역치용량(subthresold doses)이라 하기도 한다.

문8. LD50이 나타내는 것은?

1) 50 mg의 역치용량으로부터 나타나는 작용정도
2) 간에서 50%가 파괴되는 점
3) 특정 투여용량에서 동물군의 50%가 죽을 것으로 평가되는 용량수준

LD50는 특정 투여용량에서 동물군의 50%가 죽을 것으로 평가되는 용량수준이다. 이것은 오랫동안 다양한 화학물질의 급성독성을 비교하는데 사용되고 있다. 현재는 급성독성에 대한 다른 수치도 잘 사용되고 있다.

문9. 치료계수는 다음 중 어디에 이용되는가?

1) 치사량과 최소독성용량의 비교
2) 치료유효성(ED50)과 독성(LD50)을 이용한 약리작용에 대한 50% 반응의 비교
3) 다른 약물에 대한 치사량 용량의 비교

치료계수(Therapeutic Index)는 치료유효성(ED50)과 독성(LD50)을 이용한 약리작용에 대한 50% 반응을 비교하는데 사용된다. 유효성과 독성에 대한 기울기는 아주 다를 수 있으므로, 낮은 치료계수는 의사가 의약품을 처방할 때 주의해야 함을 일깨워준다.

문10. 안전역이란?

1) 최대유효용량(ED99)에 대한 최소치사용량(LD01)의 비교
2) 독성이 처음 나타내기 전에 주어질 수 있는 의약품의 량
3) ED50과 LD50 사이의 차이

안전역(Margin of Safety)이란 최대유효용량(ED99)에 대한 최소치사용량(LD01)의 비교이다. 이것은 의사나 위해성 평가자에게 치료계수에 의해 제공되는 것보다 더 높은 안전성을 제공하여 준다.

문11. 99% 유효용량이 20 mg/kg이고, 1%의 치사량이 100 mg/kg을 가진 의약품의 안전역(MOS)은?

1) 0.2
2) 5000
3) 20
4) 5

99% 유효용량이 20 mg/kg이고, 1%의 치사량이 100 mg/kg을 가진 의약품의 안전역은 5 이다. 안전영역은 LD01을 ED99로 나눈 값으로, 이 경우 100 mg / 20 mg = 5 가 된다.

문12. 아래 표에서 화학물질 XYZ에 대한 LD50은?

1) 12 mg
2) 17 mg
3) 20 mg

용량-반응 곡선에서 50% 유효성에 대한 값은 대략 17 mg이다.

문13. 아래의 표에서 화학물질 XYZ에 대한 무해용량 값은?

1) 20 mg
2) 30 mg
3) 50 mg

화학물질 XYZ에 대한 무해용량(NOAEL) 값은 30 mg이다. 무해용량은 유해반응이 관찰되지 않는 최고 자료 값이다.

1.3 독성작용

1.3.1 독성작용

독성은 많은 영향인자들과 매우 복잡하게 연관되어 있는데, 그 중 투여량(dosage)이 가장 중요하다. 생체이물은 다양한 기전을 통하여 많은 종류의 독성을 일으킨다. 어떤 화학물질들은 그 자체가 독성이 있는 반면, 어떤 것들은 반드시 대사*(체내에서 화학적으로 변화되는 것)*가 되어야만 독성을 일으키기도 한다.

많은 생체이물들이 체내에 분포되고, 종종 오로지 특정 **표적장기**만 영향을 미친다. 그러나, 어떤 것들은 그들이 접촉하는 세포나 조직에 손상을 입히기도 한다. 표적장기들은 투여량과 노출경로에 따라 아주 다양하게 영향을 받게 된다. 예를 들면, 화학물질의 표적장기가 급성노출 후는 신경계가 되지만, 만성노출 후는 간이 될 수 있는 것이다.

독성은 유해한 세포의, 생화학적, 거대 분자적인 변화로부터 기인될 수 있다. 그 예는 다음과 같은 것들이 있다. :

○ 섬유화(fibrosis) 같은 세포치환
○ 효소계에 대한 손상
○ 단백질 합성의 교란(disruption)
○ 세포 내 반응성화합물(reactive chemicals)의 생성
○ DNA 손상

어떤 생체이물은 다음과 같은 것들에 의해서 간접적으로 작용한다. :

○ 필수 생화학 기능의 변화
○ 영양소와 간섭작용
○ 생리적 기전(physiological mechanism)의 변화

1.3.2 독성에 영향을 미치는 인자

물질의 독성은 다음 사항에 의존하고 있다. :

○ 형태(form) 및 고유한 화학적 활성
○ 투여량, 특히 용량-시간 관계(dose-time relationship)
○ 노출경로(exposure route)
○ 종(species)
○ 나이(age)
○ 성별(sex)
○ 흡수능(ability of absorbed)
○ 대사작용(metabolism)
○ 체내분포(distribution within the body)
○ 배설(excretion)
○ 다른 화학물질의 존재여부

물질의 **형태**는 특히 금속 원소들의 경우 그들의 독성에 매우 중요한 영향을 미친다. 예를 들면, 수은증기의 독성은 메틸수은(methyl mercury)과는 크게 다르다. 다른 예로는 크롬이 있다. Cr^{6+}는 피부나 코의 부식 및 폐암을 일으키는 반면, Cr^{3+}는 상대적으로 독성이 없다.

물질의 고유한 화학적 활성 또한 크게 변화를 준다. 어떤 것들은 세포를 빠르게 손상시켜서 즉각적인 세포사(cell death)를 일으키지만 어떤 것들은 단지 세포의 기능에만 천천히 지장을 주기도 한다. 예를 들면 다음과 같다. :

○ 하이드로겐 시아나이드(hydrogen cyanide)는 사이토크롬 옥시다제(cytochrome oxidase)와 결합하여 세포의 저산소증(hypoxia) 및 급속한 죽음을 초래함
○ 니코틴(nicotine)은 중추신경계에 있는 콜린수용체(cholinergic receptor)에 결합하여 신경수행작용을 변화시키고 점차적으로 마비의 개시를 유도함

투여량은 물질이 급성독성 물질일지 만성독성 물질일지를 결정하는, 가장 중요하고 결정적인 인자이다. 사실, 모든 화학물질은 충분하게 많은 량이 투여되었을 경우엔 급성독성 물질이 될 수 있다. 종종 독성기전과 표적장기는 급성과 만성독성에 따라 차이가 난다. 그 예는 다음과 같다. :

독성물질	급성독성	만성독성
에탄올	중추신경계 억제	간경화
비소	소화기관의 손상	피부암 / 간암

노출경로는 독성을 결정하는 데에 있어 중요하다. 몇 몇 화학물질들은 어떤 경로의 경우는 매우 독성이 강하지만 다른 경로는 아닐 수 있다. 흡수 및 체내분포의 차이가 이 것의 두 가지 주요 원인이다. 예를 들면 :

○ 섭취된 화학물질이 소장에서 흡수될 경우, 간으로 먼저 가서 즉각적으로 해독될 수 있음

○ 흡입된 독성물질인 경우 즉시 혈류(blood circulation)로 들어가기 때문에, 간에 의한 해독작용이 있기 전에 몸 전체로 퍼질 수 있음

노출경로가 다른 경우에는 표적장기도 달라지는 경우가 빈번하게 있다.

독성반응은 본질적으로 종에 따라서 달라질 수 있다. 대부분 종에 의한 차이는 대사작용의 차이에 기인하고 있으며, 그밖에는 해부학적 또는 생리학적인 차이들에 의한 것이다. 예를 들면, 랫드(rat)는 독성물질이 흡수되거나 심각한 자극을 일으키기 전에 토해 내거나 방출시킬 수 없는 반면에 사람이나 개는 토해낼 수가 있다.

선택적 독성은 동시에 노출된 두 종간에 나타나는 독성의 차이를 말한다. 이것이 살충제와 약의 유효성에 대한 기본이다. 예를 들면 :

○ 살충제는 곤충에는 치명적이지만 동물에게는 상대적으로 무해함

○ 항생제는 사람에게는 무해한 반면에 미생물에게는 선택적으로 독성이 있음

나이는 독성물질에 대한 반응을 결정하는데 중요하다. 어떤 화학물질은 청·장년층에 비하여 아기나 노인들에게 더 유해하다. 예를 들면 :

○ 파라치온(Parathion)은 어린 동물들에게 더욱 유해함
○ 나이트로스아민(Nitrosamines)은 갓 태어난 동물이나 어린 동물들에게 발암성이 더 강함

비록 일반적이지는 않으나, 독성 반응은 **성별**에 따라서 달라질 수 있다. 예를 들면 :

○ 수컷 쥐는 DDT에 의한 간손상이 암컷 쥐보다 10배나 민감함
○ 암컷 쥐는 수컷 쥐보다 파라치온에 대하여 두 배정도 민감함

흡수능은 전신독성이 일어나는데 있어서 필수적이다. 어떤 화학물질은 쉽게 흡수되는 반면 어떤 것들은 거의 흡수되지 않기도 한다. 예를 들어, 대부분의 고분자 중합체(polymers)는 섭취하였을 경우 실질적으로 흡수가 되지 않는 반면, 알코올의 경우는 거의 모두 쉽게 흡수된다. 흡수의 속도와 범위(extent)는 화학물질의 형태 및 노출경로에 따라 크게 달라진다. 예를 들어보면 다음과 같다. :

○ 에탄올은 소화기관을 통해서는 쉽게 흡수되지만, 피부를 통해서는 거의 흡수되지 않음
○ 유기수은(organic mercury)은 소화기관을 통하여 쉽게 흡수됨
 ; 무기물인 황산납(inorganic lead sulfate)은 그렇지 않음

생체내변환(biotrasformation)이라고도 알려져 있는 **대사작용**은 독성을 결정하는 중요한 인자이다. 대사작용의 결과물은 대사산물(metabolites)이라고 알려져 있다. 대사작용에는 두 가지의 종류가 있는데 **해독작용**(detoxification)과 **생체활성작용**(bioactivation)이다. 해독작용은 생체이물이 보다 덜 유해한 형태로 전환되는 과정이다. 이는 유기체의 자연적인 방어기전이다. 일반적으로 해독과정은 지용성 화합물을 보다 극성이 큰 화합물로 변환시키는 것이며, 생체활성작용은 외부이물질이 보다 활성이 강하거나 유독한 형태로 변형되는 과정이다.

독성물질과 독성 대사산물의 전신에 걸친 **분포**는 궁극적으로 체내에서 독성이 발생하는 부위를 결정한다. 독성물질이 세포에 손상을 줄 것 인지의 여부를 결정하는 주요 인자는 그들의 지용성(lipid solubility)이다. 독성물질이 지용성인 경우에 세포막을 쉽게 통과한다. 많은 독성물질들은 체내에 저장된다. 지방조직, 간, 신장, 그리고 뼈는 가장 일반적인 저장고이다. 혈액은 독성물질을 배급하는 주요 통로가 되며, 임파액도 또한 몇 몇 물질들을 분배시킨다.

배설의 장소와 비율은 생체이물의 독성에 영향을 미치는 다른 주요 인자이다. 신장은 주된 배설기관이며, 소화기관 및 (기체에 대해) 폐가 그 뒤를 잇고 있다. 생체이물은 또한 땀, 눈물, 그리고 모유를 통하여 배설되기도 한다.

대량의 혈액(blood serum)이 신장을 통하여 걸러진다. 지용성인 독성물질들은 재흡수되고 신장세포에서 농축된다. 신장기능이 손상되면 독성물질의 제거가 느려지며 그들의 독성잠재성(toxic potential)을 증가시킨다.

다른 화학물질들의 존재 유무는 몇몇 생체이물에 있어서 독성의 감소(***길항작용,*** *antagonism*), 독성의 합(**상가작용**, *additivity*), 또는 독성의 증가(***상승작용***, *synergism 또는* ***강화작용***, *potentiation*)를 일으킬 수 있다.
예를 들면 :

○ 알코올은 많은 항히스타민제 및 진정제(sedatives)의 효과를 강화시킬 수 있음
○ 독에 의한 독성을 길항시킴으로 인한 해독기능*(아트로핀은 유기인계 살충제에 의한 중독을 중화시킴)*

1.3.3 전신독성작용

독성작용은 일반적으로 독성작용이 나타나는 부위에 따라 분류된다. 어떤 경우는 그 작용이 단 한곳에서만 나타날 수도 있다. 이 부위를 가리켜 **특정표적장기**(specific target organs)라고 한다. 다른 경우, 즉 독성작용이

여러 곳에서 나타나는 경우에 이를 가리켜 **전신독성**(systemic toxicity)라고 부른다. 전신독성의 형태는 다음과 같다 :

○ 급성독성(acute toxicity)
○ 아만성독성(subchronic toxicity)
○ 만성독성(chronic toxicity)
○ 발암성(carcinogenecity)
○ 발생독성(developmental toxicity)
○ 유전독성(genetic toxicity : *체세포, somatic cells*)

급성독성(Acute Toxicity)

급성독성은 노출 후 거의 즉시(몇 시간/몇 일) 일어난다. **급성노출**은 보통 한번만 투여하거나 24시간 내에 몇 번에 걸쳐 투여한다. 급성노출의 경우는 사망이 주요 관심사가 된다. 예를 들면 :

○ 1989년 인도에서 산업사고로 인해 메틸이소시아네이트(methyl isocyanate)에 노출된 5,000명의 사람들이 죽고 30,000명이 영구적인 불구가 됨
○ 매년, 많은 사람들이 고장난 난방기구의 일산화탄소(carbon monoxide) 흡입으로 사망함.

치명적이지 않은 급성효과 또한 일어난다(예, 경련 및 호흡기염증).

아만성독성(Subchronic Toxicity)

아만성독성은 몇 주나 몇 달에 걸쳐 반복되는 노출에 의해 일어난다. 이는 의약품과 환경물질에 대해 일반적으로 사람에게 일어나는 노출형태이다. 예를 들면 :

○ 내부출혈을 야기할 수 있는 혈전증(venous thrombosis)을 치료하기 위해서 몇 주간에 걸쳐 쿠마딘(coumadin, *혈액 희석제*) 알약을 섭취함
○ 작업장에서 빈혈(anemia)을 일으킬 수 있는 납에 대한 수주간의 노출

만성독성(Chronic Toxicity)

만성독성은 특정 장기시스템의 축적된 손상을 나타내며, 임상적 질병으로 인식하기까지는 수개월 또는 수년이 걸린다. 준임상적인 개별노출로 인한 손상들은 알아차리지 못할 수도 있다. 반복적인 노출이나 장기간의 지속적인 노출 하에서는, 이러한 준임상적인 노출들로 인한 손상이 만성독성의 역치를 넘길 때까지 서서히 쌓이게 된다*(누적손상)*. 결국, 손상이 극도로 심해져 장기는 더 이상 정상적인 기능을 못하게 되고 다양한 만성독성작용이 나타나게 된다.

만성독성 작용의 예는 다음과 같다. :

○ 수년 동안 에탄올을 섭취해온 알코올 중독자들에게 나타나는 간경화
○ 수년간 납에 노출되어 일하는 사람들에게서 나타나는 만성신장질환
○ 장기간의 흡연자들에게서 나타나는 만성기관지염
○ 석탄 광부들에게서 나타나는 폐의 섬유화(진폐증)

발암성(Carcinogencity)

발암성은 암을 유발할 수 있는 비정상적 세포증식과 분화의 복잡한 다단계 과정이다. 적어도 두 단계가 확인되어 있다. 이것은 정상세포가 비가역적인 변화를 진행하여 나타내는 **개시**(initiation)단계와 개시된 세포가 암으로 진행되도록 자극을 받는 **촉진**(promotion)단계이다. 화합물들은 **개시제**(initiator)나 **촉진제**(promotor)로서 작용할 수 있다.

초기 종양형질전환(neoplastic transformation)은 정상세포의 기능을 조절하는 세포유전자(cellular genes)의 돌연변이(mutation)로부터 야기된 결과이다. 돌연변이는 비정상적인 세포의 증식을 일으키며, 일반적으로 비정상적 세포증식을 제한하는 억제유전자들의 상실을 포함한다. 또한 많은 다른 인자들이 이에 포함된다*(예 : 성장인자, 면역억제, 그리고 호르몬)*.

종양(tumor, neoplasm)은 간단하게 세포의 통제되지 않은 증식이다.

양성종양(benign tumors)은 기원(origin) 부위에서 자라며, 인접 세포를 침범하거나 전이(metastasis)되지 않고, 일반적으로 치료가 가능하다. **악성종양**(malignant tumors, **cancer**)은 인접 세포에 침입하거나 또는 멀리 떨어진 부위로 이동한다(**전이,** metastasis). 이들은 치료하기가 더욱 어려우며 종종 죽음을 초래하기도 한다.

발생독성(Deveopmental Toxicity)

발생독성은 배자나 태자의 발달에 대한 유해독성작용을 나타내는 것과 관련된다. 이는 수태 전에 부모 중 한 명이나, 엄마 또는 태아가 독성물질에 노출되었을 때 일어난다. 발생독성의 세 가지 기본 형태는 다음과 같다. :

배치사작용 (Embryolethality)	임신의 실패, 자연 유산 또는 사산
배자독성 (Embryotoxicity)	성장 지연 또는 특정 장기 시스템의 성장 지연
최기형성 (Teratogenicity)	살아있는 자손에게 영구적인 선천적 결함이 나타나는 비가역적인 상태*(예; 구개파열, 사지 중 하나가 없음)*

화학물질은 두 가지 방법에 의해 발생독성을 일으킨다. 그들은 태자의 세포에 직접 작용하여 세포사(cell death)를 일으키거나, 세포에 손상을 주어 비정상적 장기의 발달을 초래한다. 화학물질은 또한 수정체로 전환될 부모의 배세포에 돌연변이를 유도한다. 어떤 경우 돌연변이 된 수정란이 비정상적인 배자로 발달하기도 한다.

유전독성(Genetic Toxicity)

유전독성은 DNA의 손상과 유전적 발현의 변형으로 인한 결과이다. 이러한 과정을 **변이원성**(mutagenesis)이라고 한다. 유전적인 변화는 **변이**(mutation)라고도 하며 그 변화를 일으키는 물질을 일컬어 **돌연변이원**(mutagen)이라고 한다. 유전적 변형은 세 종류가 있다. :

유전자 변이 (Gene mutation)	유전자 내 DNA 순서의 변화
염색체 이상 (Chromosome aberration)	염색체 구조의 변화
이수성 / 배수성 (Aneuploidy / polyploidy)	염색체의 수가 증가하거나 감소하는 것

만약, 배세포에 변이(mutation)가 일어난다면 그 작용은 **유전**된다. 노출 당사자에게는 아무런 작용이 나타나지 않으나 다음세대로 전해질 수 있다. 한편 **체세포**에서 변이가 일어난다면, 노출 당사자의 세포증식을 변화시키거나*(예:암)*, 세포사를 초래할 수 있다*(예:최기형성)*.

1.3.4 장기특이독성

장기특이독성(organ specific toxic effects)의 형태는 다음과 같다. :

○ 혈액/심혈관독성(Blood/Cardiovacular Toxicity)
○ 피부/안구독성(Dermal/Ocuar toxicity)
○ 유전독성(Genetic Toxicity, Germ cells)
○ 간독성(Hepatotoxicity)
○ 면역독성(Immunotoxicity)
○ 신장독성(Nephrotoxicity)
○ 신경독성(Neurotoxicity)
○ 생식독성(Reproductive Toxicity)
○ 호흡기독성(Respiratory Toxicity)

혈액 및 심혈관 독성(Blood and Cardiovascular Toxicity)

혈액 및 심혈관 독성은 순환 혈액 및 골수 그리고 심장의 세포에 생체이물이 직접 작용하여 나타난다. 혈액 및 심혈관 독성의 예는 :

○ 일산화탄소가 헤모글로빈과 결합하여 산소의 운반을 방해하는데 기인한 저산소증(hypoxia)

○ 클로람페니콜(chloramphenicol)이 골수세포에 손상을 주어 일어나는, 체내 백혈구의 감소
○ 벤젠으로 인한 골수세포의 손상으로 인한 백혈병(leukemia)
○ 동맥과 정맥의 콜레스테롤 축적으로 인한 동맥경화증(arteriosclerosis)

피부독성(Dermal Toxicity)

피부독성은 피부의 직접적인 접촉이나 내부의 분포로 인하여 생긴다. 작용범위는 미약한 자극에서부터 부식, 과민성, 피부암과 같은 심각한 변화까지 해당된다. 피부독성의 예는 :

○ 휘발유에 피부가 노출되어 나타나는 피부자극
○ 수산화나트륨(sodium hydroxide)에 피부가 노출됨으로 인한 피부부식
○ 담쟁이덩굴의 독에 노출됨으로 인한 피부민감화
○ 자외선 피부노출 및 비소의 섭취로 인한 피부암

안구독성(Eye Toxicity)

안구독성은 안구의 직접적인 접촉이나 내부의 분포로 인하여 일어난다. 각막(cornea) 및 결막(conjuntiva)은 독성물질에 직접적으로 노출되어 있다. 그러므로, 결막염(conjuntivitis)과 각막미란(corneal erosion)은 화학물질에 노출된 작업장에서 발견될 수 있다. 많은 가정용품도 결막염을 일으킬 수 있다. 순환기 내의 화학물질이 눈으로 가서 각막혼탁(corneal opacity), 백내장(cataracts), 망막 및 시각 세포의 손상을 일으킬 수 있다. 예를 들면 :

○ 산 및 강염기는 심각한 각막 부식(corneal corrosion)을 일으킬 수 있음
○ 코르티코스테로이드(corticosteroids)는 백내장(cataracts)을 일으킬 수 있음
○ 메탄올(wood alcohol)은 시신경의 손상을 일으킬 수 있음

간독성(Hepatotoxicity)

간독성은 간, 담즙관(bile duct) 및 담낭(gall bladdar)에서 대한 독성이다. 간은 특히 다량의 혈액이 공급되고 대사작용에 있어서 그들의 역할 때문에 생체이물에 대하여 감수성이 강하다. 그러므로 간은 높은 농도의 독

성물질과 이들의 대사산물에 노출되어진다. 간독성의 주된 형태는 다음과 같다. :

지방증 (Steatosis)	간세포에 지방이 축적되는 현상
화학물질에 의한 간염 (Chemical hepatitis)	간의 염증
간괴사 (Hepatic necrosis)	간세포의 죽음
간내성 담즙울체 (담즙분비정지) (Intrahepatic cholestasis)	간세포에 담석(bile salt)이 쌓이는 현상
간암 (Hepatic cancer)	간의 암
간경화 (Cirrhosis)	만성적인 섬유화, 종종 알코올에 의한 경우가 많음
과민증 (Hypersensitivity)	간의 괴사로 인해 일어나는 면역반응

<u>면역독성(Immunotoxicity)</u>

면역독성은 면역계에 대한 독성이다. 이는 여러 가지 형태로 나타난다 : 과민증(알레르기 및 자가면역), 면역결핍증, 그리고 비제어 증식(백혈병, 림프종). 면역계의 정상적인 기능은 외부 침입물질에 대한 인식과 방어이다. 이는 침입물질을 삼키고 제거하는 세포 생성 또는 외부물질을 비활성화 시키는 항체를 만들어냄으로써 이루어진다. 그 예는 :

○ 담쟁이덩굴의 독에 노출됨으로 인한 접촉성 피부염
○ 하이드라진(hydrazine)에 노출된 근로자들에게 나타나는 홍반성낭창 (systemic lupus erythematosus)
○ 코카인에 의한 면역억제
○ 벤젠으로 인한 백혈병

<u>신장독성(Nephrotoxicity)</u>

신장은 다음과 같은 두 가지 원인 때문에 독성물질에 대해서 매우 민감하다. 신장을 통과하는 혈액량이 매우 많고, 많은 양의 독성물질을 걸러

신장세관에서 농축될 수 있기 때문이다. **신장독성**은 신장에서 일어나는 독성을 뜻한다. 이는 다음과 같은 사항에 의해 전신독성을 야기 시킬 수 있다. :

○ 체내의 불필요한 물질들을 배설하는 능력의 감소
○ 체액 및 전해질 균형의 유지 능력 상실
○ 필수호르몬*(e.g. erythropoietin)*의 합성 감소

신경독성(Neurotoxicity)

신경독성은 독성물질이 중추신경계(뇌와 척수) 및 말초신경계(중추신경계를 제외한 나머지 신경)의 세포에 손상이 가하는 것을 말한다. 신경독성의 주된 형태는 다음과 같은 것들이 있다. :

○ 신경세포의 질병*(neuronopathies)*
○ 축삭돌기의 질병*(axonopathies)*
○ 수초탈락*(demyelination)*
○ 신경전달장애

생식독성(Reproductive Toxicity)

생식독성은 독성물질이 여성이나 남성의 생식기관에 손상을 일으키는 현상을 말한다. 독성작용은 다음과 같은 현상을 초래하게 된다. :

○ 성욕(libido) 저하 및 발기부전(impotence)
○ 불임증(infertility)
○ 임신방해(interrupted pregnancy)*(유산, 사산, 조산)*
○ 유아사망 및 유년기의 질병(morbidity)
○ 성비의 변화 및 다태출산(multiple births)
○ 염색체이상 및 선천성 기형
○ 소아암(childhood cancer)

호흡기독성(Respiratory toxicity)

호흡기독성은 호흡기의 상부*(코;nose, 인두;pharynx, 후두;larynx, 기관;trachea)* 및 하부*(기관지;bronchi, 세기관지;bronchioles, 폐포;lung alveoli)*에 일어나는 독성을 말한다. 호흡기독성의 주된 형태는 다음과 같다. :

○ 폐렴(pulmonary irritation)
○ 천식/기관지염(asthma/bronchitis)
○ 반응성 기도염(reactive airway disease)
○ 폐기종(emphysema)
○ 알레르기성 폐포염(allergic alveolitis)
○ 섬유증의 폐질병(fibrotic lung disease)
○ 진폐증(pneumoconiosis)
○ 폐암(lung cancer)

요 약

생체이물의 노출로 인한 독성은 몸 전체 또는 여러 장기에 영향을 미치는 전신적인 것일 수 있거나 또는 특정 장기*(표적장기)*에 제한된 것일 수 있다. 독성이 일어나는 방법은 세포(예, 세포벽의 손상)나, 세포내 또는 조직내에 있는 특정 생화학물질이나 분자들에 손상을 일으키는 것이다.

많은 인자들은 독성 반응의 성향에 영향을 미치는데, 이때 흡수되는 생체이물의 량이 가장 중요하다. 독성반응은 또한 종, 성별, 나이 및 다른 인자들에 따라 다양하게 나타난다.

독성의 성향은 노출의 차이에 따라 상당히 다양하다. 높은 수준으로 짧게 노출된 직후 나타나는 작용들을 급성작용이라고 한다. 어떤 경우에는, 작용이 잠복하고 있다가 노출된 지 수개월 또는 수년 후에 나타날 수 있는데 이들을 만성작용이라고 한다.

독성의 특정한 형태를 나타내는 용어들은 독성작용 또는 포함되어진 장기기관들의 특성을 반영한다. 예를 들면, 암을 일으키는 독성을 발암성이라고 한다. 유사하게 변이유발성은 돌연변이를 일으키는 독성을 나타낸다.

다른 예로서는 면역독성이 있는데, 이는 면역계의 독성을 반영하는 말이다. 어떤 경우의 독성작용은, 장기의 주된 기능의 구성물을 따서 붙여진다. 예를 들면 신장독성(nephrotoxicity)은 콩팥의 독성이며, 이는 신장에서 주요 기능을 하는 네프론(nephron, 신단위)의 이름을 따서 지어진 것이다.

연습문제

문1. 표적장기란 무엇인가?

1) 생체이물이나 그 대사산물을 저장하는 장기
2) 생체이물이나 그 대사산물에 의해 손상된 장기
3) 생체이물을 흡수하는 장기

표적장기란 생체이물이나 그 대사산물에 의해 손상을 입는 장기이다. 특정한 물질에 대해 독성의 표적은 하나 이상일 수 있다. 예를 들어, 알코올의 표적은 중추신경계와 간이다.

문2. 물질의 독성의 정도에 영향을 미치는 중요한 인자는 무엇인가?

1) 고유의 화학적 활성 및 그 물질의 투여량
2) 흡수, 분포, 대사 및 배설
3) 노출경로, 종, 나이, 성별, 그리고 다른 물질의 존재여부
4) 위에 나열한 모든 것

많은 인자들이 물질의 독성에 영향을 미칠 수 있다. 어떤 것들은 고유의 화학적 활성이나 투여량, 다른 화합물의 존재와 같이 화학물질 특이적이다. 어떤 것은 대사, 연령, 성별, 종과 같이 인간이나 실험동물에 대해 특이적이다.

문3. 외부이물질의 대사작용은?

1) 독성을 일으킬 지에 대하여 영향을 미치지 않는다.
2) 해독(덜 유해한 대사산물이 됨)이나 생체활성화(bioactivation, 더욱 유해한 대사산물이 됨)를 시킨다.
3) 언제나 외부이물질의 독성을 감소시킨다.

외부이물질의 대사는 독성이 적은 대사산물로 만드는 해독과정이나 보다 독성이 강한 대사산물이 생겨나는 생체활성화 과정이다. 어떤 경우

에 외부이물질 자체로는 암을 유발하지 않지만 이들의 대사산물은 발암잠재성을 지닐 수 있다(이것이 생체활성화의 한 형태이다).

문4. 사람에게 투여되는 항생제가 체내의 박테리아를 죽이지만 사람의 조직에는 해가 가지 않는 현상은 다음 중 어떤 것에 대한 예인가?
1) 선택적 독성
2) 생체이물 흡수의 차이
3) 사람에 의한 극도로 빠른 제거

사람에게 투여되는 항생제가 박테리아만 죽이고 사람에게 해를 입히지 않는 것은 선택적 독성의 예가 된다. 선택적으로 한 종에게만 독성을 띄고 다른 종에게는 유독하지 않다. 물질이 어떤 종에 선택적인 독성을 존재하고 다른 종에는 독성이 없다는 것은 약품과 살충제 제조의 기본개념이 된다.

문5. 일반적으로 의약품의 독성은 노인들과 아기에게 있어서 어떠한가?
1) 더 크다.
2) 더 적다.
3) 같다.

일반적으로 의약품의 독성은 노인들과 아기에게 있어 더 크게 나타난다. 이 때문에 많은 의약품들은 특히 아기들이나 노인 환자들에게 있어서 투여량을 감소시켜야 한다.

문6. 독성작용은 기본적으로 다음 중 어떻게 두 가지 종류로 구분되는가?
1) 간독성과 신장 작용
2) 발암성과 최기형성 작용
3) 전신 또는 특정 표적장기 작용

독성작용은 주로 전신 또는 특정표적장기 작용으로 구분된다. 전신작용은 수많은 표적장기를 갖고 있다는 것이다. 어떤 물질이 한 특정 장기에서 보다 여러 장기에서 암을 일으키는 경우가 그 예라 하겠다.

문7. 급성과 만성독성 사이의 주된 차이점은?

1) 만성독성이 수개월이나 수년 후에 나타나는 반면, 급성독성은 노출 직후에 바로 나타난다
2) 다른 장기가 개입되어 있다
3) 급성독성은 단지 단일 투여시 나타나는 반면, 만성독성은 반복적인 투여 후에 나타난다.

급성독성과 만성독성의 기본적인 차이점은 급성독성은 노출 직후에, 그리고 만성독성은 수개월 또는 수년 이후에 독성작용이 나타난다는 것이다. 노출시점과 만성독성이 시작되는 시점 사이의 기간을 가리켜 "잠복기(latency period)"라고 한다.

문8. 119 신고전화를 받고 달려온 경찰은 환기가 되지 않는 등유 난로로 난방이 된 폐쇄된 침실에서 두 사람이 죽어 있는 것을 발견하였다. 폭행이나 외상의 흔적은 없어 보였다. 이 죽음의 원인은 무엇일까?

1) 등유의 연소에 의해 생성된 과량의 산소
2) 연소되지 않은 등유 연기에 의한 급성독성
3) 일산화탄소 중독에 의한 급성독성

119 신고를 받고 달려온 경찰은 환기가 되지 않는 등유 난로로 난방이 된 폐쇄된 침실에서 두 사람이 죽어있는 것을 발견하였다. 폭행이나 외상의 흔적은 없었으므로, 사인은 일산화탄소 중독에 의한 급성 독성일 가능성이 높다. 헤모글로빈에 대한 일산화탄소의 결합력은 산소의 결합력보다 245배나 높다. 그러므로 공기 중의 0.1%의 일산화탄소는 헤모글로빈의 50%에 상당하는 양에 결합한다(공기의 21%가 산소임).

문9. 화학물질에 몇 년 동안 노출된 후 독성작용이 나타났을 때, 이 작용을 무엇이라고 하는가?

1) 급성독성
2) 아만성독성
3) 만성독성

어떤 화학물질에 몇 년 동안 노출된 후 독성작용이 나타났을 때, 이

작용을 만성독성이라 한다. 이는 특정 장기 기관에 대한 누적된 손상을 나타내며, 수개월 내지 수년이 지나야 비로소 인식이 가능한 임상적 질병이 된다.

문10. 정상적인 체세포가 암세포로 되는 과정을 무엇이라고 하는가?
1) 급성독성
2) 최기형성
3) 발암성
4) 신장독성

정상적인 체세포가 암세포로 되는 과정을 발암성이라고 한다. 이 과정의 첫 번째 단계가 “세포형질전환”이라고 알려져 있다.

문11. 양성종양과 악성종양의 차이는?
1) 양성종양은 건강문제를 일으키지 않는 반면 악성종양은 일으킨다.
2) 양성종양은 세포증식이 제어되는 반면 악성종양은 세포증식을 제어되지 않는다.
3) 양성종양은 단지 기원부위만 자라지만 악성종양은 주변 조직들을 침범하고 먼 부위로 이동하여 확산될 수 있다.

양성종양과 악성종양의 차이점은, 양성종양은 단지 기원부위만 자라지만 악성종양은 주변 조직들을 침범하고 먼 부위로 이동하여 확산될 수 있다는 것이다. 악성종양을 가리켜 다른 용어로 “암”이라고 한다.

문12. 선천이상 (최기형성)은 대개 다음 중 무엇의 결과인가?
1) 발육하고 있는 태자의 중요한 세포에 대한 손상 또는 죽음
2) 부모의 배세포에 나타난 돌연변이
3) 위의 두 가지가 모두 포함된다.

부모의 배세포에 나타난 돌연변이와 발육하고 있는 태자의 중요한 세포에 대한 손상 또는 죽음 양쪽 다 선천이상을 유발시킬 수 있다.

문14. 세포의 DNA 변화를 유발시키는 물질을 정의하는데 사용되는 용어는 무엇인가?

1) 돌연변이원
2) 기형발생원
3) 발암원

세포의 DNA 변화를 유발시키는 물질을 정의하는데 사용되는 용어는 돌연변이원으로 알려져 있다. 세포의 DNA 변화를 일으키는 물질을 "돌연변이원"이라고 하며, 물질이 DNA를 손상시키는 과정을 "변이원성"이라고 한다.

문15. 알레르기는 다음 중 무엇에 의해 일어나는가?

1) 신장독성
2) 면역독성
3) 피부독성
4) 신경학상의 상태

알레르기는 면역기관의 독성에 의해 일어나는 것이다. 알레르기 작용은 전신적인 것일 수도 있고*(예: 쇼크;shock, 부종;edema)*, 특정한 한 부위에 일어날 수도 있다*(예: 천식;asthma, 피부두드러기;skin hives)*.

1.4 상호작용

1.4.1 상호작용

사람들은 한가지씩 개별 화학물질에 노출되기보다는 몇 가지 화학물질에 한꺼번에 노출되는 것이 보통이다. 의학치료 및 환경노출은 복합적인 노출로 이루어져 있다. 예를 들면 :

○ 병원 환자는 평균 하루에 6개의 약을 받음
○ 가정에서의 독감치료는 아스피린, 항히스타민제 및 기침약을 한꺼번에 먹음
○ 식수는 소량의 살충제, 중금속, 용제, 그리고 다른 유기화학 물질을 포함할 수 있음
○ 대기는 종종 자동차 배기가스나 담배연기 등 수백 가지 화학물질의 혼합물을 포함함
○ 주유소의 휘발유 증기는 40~50 가지 화학물질의 혼합물임

보통 특정한 화학물질의 독성은 단지 단일 화학물질에 노출된 동물실험에 의해서 결정된다. 혼합물에 대한 독성테스트는 거의 행해지지 않는데, 이는 복합-화학물질 노출시 존재하는 화학물질의 가능한 조합을 예측하는 것이 대게는 불가능하기 때문이다.

생체이물들이 동시에 투여되거나 받아들여졌을 때, 이들은 서로 개별적으로 작용하게 된다. 그러나, 많은 경우에 있어서 한 물질의 존재는 다른 물질의 반응에 지대한 영향을 미칠 수 있다. 혼합된 화학물질의 독성은 알려진 각 개별 화학물질의 작용으로 예측했던 것 보다 독성이 감소할 수도 있고, 훨씬 더 증가할 수도 있다. 다른 화학물질의 독성작용에 어떤 화학물질이 영향을 미치는 이러한 작용을 **상호작용**(interaction)이라고 한다.

1.4.2 상호작용의 형태

상호작용은 네 가지의 기본적 형태가 존재한다. 각각은 개개의 화학물

질에 의해 일어나는 예측작용을 근거로 하고 있다.

상호작용의 형태는 다음과 같다. :

상가작용 (additivity)	두 개 또는 그 이상의 화학물질들의 조합이 예측된 각각의 반응들의 합과 같을 때
길항작용 (antagonism)	어떤 화학물질에 대한 노출이 다른 화학물질의 작용을 감소시키는 결과를 가져올 때
강화작용 (potentiation)	어떤 화학물질에 대한 노출이 다른 화학물질이 혼자 있을 때보다 더 큰 작용을 나타내는 결과를 초래할 때
상승작용 (synergism)	어떤 화학물질에 대한 노출이 다른 화학물질의 작용을 극적으로 증가시킬 때

다음의 표에 각각의 화학물질 A와 B, 그리고 A와 B에 함께 노출되었을 때 받는 영향을 개체군의 퍼센트를 양적으로 나타내었다. 이는 또한 상호작용의 특정형태를 제시해준다.

상호작용 형태	화학물질 A의 독성작용	화학물질 B의 독성작용	화학물질A+B의 혼합작용
상가작용 (additivity)	20%	30%	50%
길항작용 (antagonism)	20%	30%	5%
강화작용 (potentiation)	0%	20%	50%
상승작용 (synergism)	5%	10%	100%

제시된 상호작용은 화학적, 생물학적 기전에 따라 다음과 같이 분류될 수 있다.

○ 화학물질들 사이의 화학반응
○ 흡수, 대사, 배설에 있어서의 변형
○ 결합부위 및 수용체에서의 작용
○ 생리학적 변화

상가작용(Additivity)

상가작용은 가장 일반적인 약물의 상호작용이다. 화학물질이나 약물의 첨가작용의 예는 다음과 같은 것들이 있다. :

○ 중추신경계 억제제인 트란퀼리저(tranquilizer, 신경안정제)와 알코올 두 가지를 동시에 섭취하였을 때, 종종 각각의 물질로 인한 작용의 합과 동일하게 억제현상을 일으킴
○ 신경제어를 방해하는 유기인산염(organophosphate) 살충제. 두 개의 유기인산염 살충제의 독성의 합은 각각의 독성의 합과 같음
○ 염소계 살충제와 할로젠계 용매는 둘 다 간독성을 유발한다. 둘 다를 포함하고 있는 살충제 제형의 독성은 각각의 간독성을 합한 것과 동일하게 나타남

길항작용(Antagonism)

길항작용은 독성학에 있어서 바람직한 작용으로 대부분의 해독제의 기본이 된다. 그 예는 다음과 같다. :

생리학적 길항작용 (physiological antagonism)	바비투레이트(Barbiturate)의 과량투여로 인한 혈압의 극심한 강하현상은 혈압을 증가시키기 위한 혈관수축제를 투여함으로써 복귀시킬 수 있다.
화학적 길항작용 (chemical antagonism)	수은의 독성은 dimercaprol이 수은 이온을 킬레이팅 시킴으로써 감소될 수 있다.
기질적 길항작용 (disposition antagonism)	삼켜진 독은 위 속에 목탄을 삽입하여 흡수시킨다.
수용체 길항작용 (receptor antagonism)	일산화탄소 중독은 산소를 이용하여 헤모글로빈 수용체로부터 일산화탄소를 치환시킴으로써 치료한다.

강화작용(Potentiation)

강화작용은 특정 독성작용를 가지고 있지 않은 화학물질이 다른 화학물질을 더욱 유독하게 만들 때 나타난다. 예를 들면 :

○ 사염화탄소(carbon tetrachloride)의 간독성은 이소프로판올(isopropanol)

의 존재로 인하여 크게 증가됨. 이러한 노출은 작업장에서 발생할 수 있음

○ 보통 와파린(warfarin, 심장병에 널리 쓰이는 항응고제)은 혈청알부민에 결합하여 와파린 중 단지 2%만이 활성이 있음. 알부민의 결합부위에 대해 경쟁하는 약물들은 유리와파린의 수준을 4%로 증가시켜 치명적인 출혈을 야기함.

<u>상승작용(Synergism)</u>

상승작용은 건강에 심각한 작용을 가질 수 있다. 상승작용이 일어나면, 한 화학물질 노출은 다른 화학물질의 작용을 극적으로 증가시킨다. 예를 들면 :

○ 담배연기와 라돈에 함께 노출되면 폐암에 걸릴 위해성이 각각의 위해성을 합한 것보다 훨씬 유의적으로 크게 증가하는 결과를 초래함

○ 석면과 담배연기에 함께 노출되면 폐암에 걸릴 위해성이 각각의 위해성을 합한 것보다 훨씬 유의적으로 크게 증가하는 결과를 초래함

○ 에탄올과 사염화탄소 조합의 간독성은 각각의 간독성의 합보다 훨씬 크게 됨

두 가지 화학물질의 동일한 조합은 다른 표적 부위에서 다른 형태의 상호작용을 일으킬 수 있다. 예를 들면, 염소계 살충제와 할로젠계 용제(살충제 제조에 함께 자주 쓰임)는 첨가된 상호작용과 함께 간독성을 일으킬 수 있다.

이들 화학물질의 동일한 조합은 중추신경계에 다른 형태의 상호작용을 일으킨다. 할로젠계 용제는 신경계를 억제하는 반면, 염소계 살충제는 중추신경계를 자극한다. 동시에 노출되면 길항작용을 일으키게 되는 것이다.

요 약

우리가 숨쉬는 공기와 마시는 식수에는 자연적인, 그리고 인공적으로 만들어진 화학물질이 다량 포함되어 있다. 게다가, 많은 사람들이 여러 가지의 약품을 한꺼번에 먹고 있으며, 많은 사람들은 작업장에서 화학물질의 혼합물에 노출되어 있다. 한 가지 물질에 대한 노출이 다른 물질의 반응을 변화시킬 수 있다는 것은 잘 알려진 사실이다. 이런 변화된 반응은 화학적 상호작용 또는 약물상호작용(약물인 경우)이라고 알려져 있다. 상호작용은 화학물질들간의 반응, 흡수의 변화, 대사, 배설, 결합 부위와 수용체에서의 반응, 그리고 특정한 생리적 변화에 기인된다.

상호작용의 기본적인 네 가지 형태는 개별 화학물질의 예측반응을 기본으로 하고있으며, 다음과 같다 : 상가작용, 길항작용, 강화작용, 상승작용.

상가작용은 두 개 또는 그 이상의 화학물질들의 혼합물에 대한 반응이 각각의 반응을 합한 것과 동일한 결과를 일으킬 때를 말한다. 이는 가장 일반적인 약물 상호작용의 형태이다. 예를 들면, tranquilizer와 알코올은 중추신경계를 억제시키는데 이는 개별적으로 야기되는 것의 합과 동일하다. 어떤 경우에는 한 물질에 대한 노출이 다른 물질의 작용을 감소시키는 결과를 유발하는데, 이를 **길항작용**이라고 한다. 대부분의 항생제는 길항제로서 작용한다.

상호작용의 세 번째 형태는 **강화작용**이다. 이 경우, 특정한 독성효과를 가지지 않은 화학물질에 대한 노출이 다른 화학물질을 더욱 유해하게 만들게 된다. **상승작용**은 두 가지 화학물질이 동시 노출되었을 때 개별반응의 합보다 극적으로 더 큰 반응을 나타나는 것이다. 예를 들면, 담배연기와 라돈에 함께 노출은 폐암에 대한 각각의 위해성을 합한 것보다 훨씬 더 크게 만드는 결과를 가져온다.

연습문제

문1. 길항작용이란 다음 중 어떤 상호작용을 말하는가?

1) 다른 화학물질의 존재로 인해서 어떤 화학물질의 독성이 증가하는 현상
2) 다른 화학물질의 존재로 인해서 어떤 화학물질의 독성이 감소하는 현상
3) 두 개나 그 이상의 화학물질에 노출되어 생긴 독성이 개별 물질의 독성의 합과 같은 현상

길항작용이란 한 물질의 존재로 인하여 어떤 물질의 독성이 감소되는 상호작용을 가리키는 말이다. 항생제는 독성물질과 길항적으로 상호작용한다.

문2. 4 ㎎의 살충제 투여가 20%의 독성을 일으키는 반면 같은 양의 다른 살충제는 30%의 독성을 나타낸다. 만약 동량의 두 가지 살충제를 포함하는 8 ㎎의 처방이 50%의 독성을 일으켰다면 이 상호작용을 다음 중 무엇이라 말할 수 있는가?

1) 상가작용
2) 길항작용
3) 상승작용

4 ㎎의 한 살충제가 20%의 독성을 나타내는 반면 같은 양의 다른 종류의 살충제는 30%의 독성을 나타낸다. 만약 두 가지 모두를 동량으로 담고있는 8 ㎎의 제형이 50%의 독성을 일으킨다면, 이러한 상호작용을 가리켜 "상가작용"이라 한다. 상가작용은 상호작용 중 가장 일반적인 종류로서, 특히 같은 방법에 의해 독성을 나타내는 물질들이 함께 할 때 나타난다.

문3. 피레스로이드(pyrethrum) 살충제에 피페로닐부톡사이드(piperonyl butoxide)가 가해지면 피레스로이드계만 존재할 때보다 피레스로이드계 제형으로 인한 독성이 100배나 더 증가한다. 이러한 조합의 상호작용은?

1) 상가작용
2) 길항작용
3) 상승작용

피레스로이드계 살충제에 피페로닐부톡사이드가 첨가되면 피레스로이드계 단독으로 있을 때보다 독성이 100배나 커지게 된다. 이러한 조합의 상호작용을 가리켜서 상승작용이라고 한다. 상승제는 일반적으로 사용되는 몇 몇 살충제의 독성을 증진시키는데 사용된다.

1.5 독성시험법

1.5.1 독성시험법

독성지식은 주로 다음과 같은 세 가지 방법에 의해서 얻어진다. :

○ 물질의 일반적인 사용기간 내 또는 우발적 사고로 인해 물질에 노출된 사람들에 대한 연구 및 관찰에 의하여
○ 동물을 이용한 실험연구에 의하여
○ 세포(사람, 동물, 식물)를 이용한 연구에 의하여

대부분의 화학물질은 현재 시판되기 이전에 안전성시험에 대하여 정부로부터 엄격한 요구를 받고 있다. 특히 의약품, 식품첨가물, 농약 그리고 산업용 화학물질들이 그렇다. 이제까지 부적절하게 시험된 의약품 또는 환경용 약품들에 대한 공공의 노출은 몇 가지 주목할만한 심각한 재앙을 초래하였다. 예를 들면 :

○ 매독(syphilis)을 치료하기 위한 비소 사용에 의한 심각한 독성
○ 설파닐아마이드(sulfanilamide, *1세대 항생제 중 하나*) 제조시 사용된 용매(*ethylene glycol*)로 인한 사망
○ 구토억제제(anti-nausea medicine)인 탈리도마이드(thalidomide)를 복용한 임신부로부터 심각한 선천이상(기형유발)을 지닌 수많은 아이들의 출생

새로운 합성화학물질들의 개발이 증가함과 동시에 20세기 중반까지도 이러한 재해가 공공연하게 발생되고 있었다. 이는 일반 대중에게 노출되기 이전에 잠재적인 독성에 관한 지식이 없었기 때문이다.

공공안전을 확보하기 위하여 다음과 같은 연방 규제기관들(Federal regulatory agencies)이 설립되어졌다.

○ **식품의약품청**(Food and Drug Administration, **FDA**)
: 의약품, 식품첨가물, 의료기기를 대상으로 함

○ **환경보호청**(Enviromental Protection Agency, EPA)
: 환경에 유출되는 농업용, 산업용 화학물질을 대상으로 함
○ **소비재안전위원회**(Consumer Product Safety Commission, CPSC)
: 소비재 내에 존재하는 독성성분들을 대상으로 함
○ **운송부**(Department of Transportation, DT)
: 독성화학물질들의 선적을 대상으로 함
○ **직업안전보건청**(Occupational Safety and Health Administration, OSHA)
: 작업장에서의 화학물질에 대한 노출을 대상으로 함

1.5.2 임상시험

인간에게 영향을 주는 생체이물의 독성에 관한 지식은 다음과 같은 세 가지 방법에 의해 얻어진다.

임상시험 (Clinical investigations)	자세한 임상적 관찰 및 실험적 측정들로 이루어진 인간을 대상으로 한 화학물질의 투여
역학연구 (Epidemiological studies)	일상적인 생활이나 작업과정에서 이물질에 노출되어진 사람들에 대한 관찰
의약품 유해반응 보고서 (Adverse reactions to drug reports)	이미 시중에 널리 사용중이거나, 승인된 의약품에 대하여 의료진들이 자발적으로 FDA에 제출하는 보고서

임상시험은 FDA에 제출되는 **의약품 임상시험 계획 신청**(IND,연구용신약: Investigational New Drug)의 구성요소 중의 하나이다. 임상시험은 비임상시험연구(non-clinical laboratory studies)가 완전하게 이루어진 이후에만 수행되어진다.

인간을 대상으로 한 독성연구는 엄격한 윤리적인 고려들을 요구하고 있다. 이들은 주로 FDA에 제출하는 신약신청(NDA: New Drug Applications)를 승인을 받기 위하여 수행되어진다.

일반적으로, 동물실험에서 발견되는 독성은 인간에게도 비슷한 발병빈도와

심각성을 나타낸다. 때로는 차이가 발생할 수 있으므로, 인간을 대상으로 한 임상시험은 비임상실험연구 결과의 확인을 필요로 한다.

FDA 임상시험은 세 가지 상들로 수행되어진다. **제1상**(Phase1)은 20-80명 사이의 환자 소그룹에게 의약품을 실험하는 것으로 이루어져 있다. 제1상 연구를 통한 얻어진 정보는 제2상 연구를 고안하는데 사용되어진다. 특히 다음에 있어서 :

○ 의약품의 약물동태학과 약효작용 결정
○ 의약품의 대사작용 추론
○ 의약품의 작용기전 연구

제2상(Phase 2)은 수백 명의 환자를 포함하여 좀 더 집중적으로 이루어지고 다음에 이용된다. :

○ 의약품의 단기부작용(short-term side effects) 결정
○ 의약품과 관련된 위해요소 결정
○ 특정 질병이나 상태를 치료하기 위한 의약품의 효능 평가

제3상(Phase 3)은 수백 명에서 수천 명의 환자들로 구성된 확장된 대조군과 비대조시험군에 대하여 수행되어진다. 이것은 다음과 같이 설계되어있다. :

○ 유효성과 안전성에 관한 추가정보 수집
○ 의약품의 전반적인 유익성-위해성 관계(benefit-risk relationship) 평가
○ 의약품에 수반되는 사전주의사항(precautionary information)에 대한 기초자료 제공

1.5.3 역학연구

역학(Epidemiology)연구는 물질의 노출과 건강에 대한 부작용 사이에 인과관계가 존재하는지 평가하기 위해서 인구집단을 상대로 수행되어진다.

이러한 연구는 이미 치료기간 동안에 의약품을 투여하고 있거나, 작업장 또는 환경에서 물질에 노출되어 있는 개인에 대해 실시하는 임상시험과는 차이가 있다.

역학연구는 동일한 조건(예를 들면 같은 나이, 성별, 인종, 사회적 위치 등)에서 노출되지 않은 대중과 비교하여 노출된 대중에 있어서 질병 또는 사망위험도를 측정한다.

역학연구는 네 가지의 주된 형태가 있다. 그것은 :

집단연구 (Cohort Studies)	질병발생을 비교하기 위하여 화학물질에 노출된 개인집단(*group*)과 노출되지 않은 집단을 시간에 따라서 추적한다
사례대조연구 (Case Control Studies)	이전에 시약에 노출된 것과 질병이 관계가 존재하는지 결정하기 위해서 질병(즉, 암)을 가진 개인들과 질병을 가지지 않은 유사한 개인들을 비교
교차-단면연구 (Cross-Sectional Studies)	한가지 또는 그 이상의 노출군 사이에 질병의 보급성(prevalence) 또는 임상적 소인(clinical parameter)을 연구. 예를 들면, 가구 제작공 간의 호흡기 상태의 보급성
생태학적연구 (Ecological Studies)	한 지역내의 질병 발생빈도를 다른 지역의 것과 비교. 예를 들면, 위해성 폐기물부지(hazardous waste site)가 있는 지역에서의 암 사망률(cancer mortality)과 폐기물 부지 없는 지역과의 비교

집단연구는 가장 일반적으로 수행되는 역학연구이다. 이들은 자주 작업장의 노출을 포함한다. 노출된 사람들을 쉽게 확인되고, 노출수준은 일반적인 대중에 비해 대개는 높다. 두 가지 형태의 집단연구 방법이 있다.

예상집단 연구 (Prospective cohort study)	집단이 현재의 노출을 근거로 확인되고, 미래까지 추적된다
회고집단 연구 (Retrospective cohort study)	집단이 과거의 노출조건을 근거로 확인되고, 이후 어느 일정 시점까지 추적이 진행된다

만약 역학자료가 의미가 있는지, 표준이 되는지 확인하기 위하여, 영향에 대한 정량적인 측정법이 사용되어져야 한다. 가장 일반적으로 사용되어지는 것은 :

차이율 (Odds Ratio, O/R)	비노출군에 대한 노출군의 사례대조연구에 있어서 질병의 위해비율 (ratio of risk of disease). O/R=2는 노출군이 비노출군에 비해 위해성이 2배 더 높음을 의미한다.
표준사망률 (Standardized Mortality Ratio, SMR)	비노출군에 대한 노출군의 비교를 근거로 한 죽음의 상대적 위해성 (relative risk of death). SMR=150는 50% 더 높은 위해성이 존재함을 지시한다.
상대적 위해도 (Relative Risk, RR)	이 비율은 비노출집단에 대한 노출집단에 있어서의 질병발생으로 표현된다. RR=175는 위해성이 75% 증가하는 것을 나타낸다.

역학연구를 계획할 때는 수많은 고려점이 있다. 가장 중요한 것은 적절한 대조군과 합당한 소요시간 그리고 영향을 확인하기 위한 통계적 능력이다.

비교집단으로서 사용되는 대조군은 가능한 시험군과 유사하여야 한다. 예를 들면 동일한 연령, 성별, 인종, 사회적 지위, 지리학적 영역 그리고 환경과 생활양식의 영향들이다.

많은 역학연구가 암을 유발하는 시약의 잠재가능성에 대하여 평가하였다. 대부분의 암은 20년 이상의 오랜 잠복기를 요구하기 때문에, 이 연구는 반드시 이 기간을 모두 포함하여야 한다.

영향을 예측하기 위한 통계능력(statistical ability)은 강력한 연구수단으로 간주되어진다. 정확성을 얻기 위해서는, 연구 및 대조군 모집단(population) 크기가 가능한 크면 클수록 좋다.

역학연구자들은 자료수집 과정에서 발생할 수 있는 오류(errors)를 조절하려 한다. **치우침 오류**(bias errors)로 알려진 이들 오류는 세 가지의 주된 형태가 존재한다.

선택 치우침 (Selection Bias)	연구집단이 발생되는 집단을 대표하지 못하는 경우 나타남.
정보 치우침 (Information Bias)	연구대상들의 질병이나 노출상태가 잘못 분류되었을 때 발생. 개인이 몇 년 전의 노출 또는 상태를 기억하도록 요구되어질 때 회상치우침(recall bias)이 발생한다.
혼동요인 (Confounding Factors)	조사되어지는 군과 대조군에 있어 질병 발생에 영향을 줄 수 있는 요인과의 관계가 다를 때 발생. 예를 들어, 흡연은 조사 계획을 세울 때 고려해야 하며, 혼동요인이 될 수 있다.

1.5.4 동물실험

독성에 대한 동물실험은 의약품의 비임상시험법의 하나로서 인간을 대상으로 한 임상조사 실시 전에 수행되어진다. 살충제와 산업용 화학물질에 대해서는 인체실험이 거의 수행되지 않고 있다. 동물실험 결과는 종종 인간에게서 나타나는 독성을 효과적으로 예견할 수 있는 유일한 수단으로 여겨진다.

동물실험은 다음과 같은 사항이 수반되어야 한다. :

○ 화학물질에 대한 노출이 정확하게 조절되어질 수 있어야 하며
○ 주위 환경조건들이 잘 조절되어질 수 있어야 하며
○ 실제 어떤 형태의 독성작용도 평가되어질 수 있어야 하며
○ 어떤 독성에 의해 발생되는 작용기전이 연구되어질 수 있어야 한다.

아주 다양한 독성작용에 대한 독성평가 방법이 존재한다. 일반적인 안전성평가에 대한 몇 가지 절차들은 표준화되어 왔다. **표준화된 동물독성시험**(Standardized animal toxicity test)들은 인간에게 나타날 수 있는 독성을 검증하는데 매우 효과적이다. 동물복지(animal welfare)에 대한 관심은 시험에 있어서 인도적인 절차의 사용과 단지 통계적 신뢰도를 얻는데 필요한 동물의 수만 사용하는 결과를 가져왔다.

표준화되기 위해서, 시험과정이 독성작용에 대한 가장 효과적인 시험수단이라는 과학적인 승인을 얻어야 한다. 독성시험은 피부자극(dermal

irritation)과 같은 특정작용에 대해 아주 **특이적**(specific)으로 일 수 있거나, 잘 알려지지 않은 만성작용에 대한 시험과 같이 **일반적**(general)이 될 수 있다.

표준화된 시험은 다음과 같은 작용들에 대하여 개발되어 왔다. :

○ 급성독성(Acute Toxicity)
○ 아만성독성(Subchronic Toxicity)
○ 만성독성(Chronic Toxicity)
○ 발암성(Carcinogenicity)
○ 생식독성(Reproductive Toxicity)
○ 발생독성(Developmental Toxicity)
○ 피부독성(Dermal Toxicity)
○ 안구독성(Ocular Toxicity)
○ 신경독성(Neurotoxicity)
○ 유전독성(Genetic Toxicity)

종의 선택(Species selection)은 수행되는 독성시험에 따라서 다양하다. 한 종의 동물로 모든 독성시험들을 수행할 수는 없다. 다른 형태의 독성을 평가하기 위해서 다른 종이 필요하기도 한다. 어떤 경우에는 동물복지 또는 비용고려 때문에 시험에 가장 바람직한 동물을 사용하지 못할 수도 있다. 예를 들면, 원숭이와 개를 사용하는 경우 비록 인간과 가장 근접되게 반응을 나타낼 것으로 여겨지지만 특별한 경우에만 사용하는 것으로 제한을 받는다.

설치류와 토끼류는 그들의 유용성, 번식과 사육에 있어서 낮은 비용, 예전부터 신뢰성 있는 결과를 나타내었기 때문에 가장 일반적으로 사용되는 실험동물이다.

독성학자들은 인간에 대한 잠재적인 노출과 가능한 근접되게 재현되는 실험을 구상하고자 한다. 예를 들면 :

○ **노출경로**는 인간의 노출경로를 반영할 수 있어야 한다. 대부분의 표준화된 시험법은 흡입, 경구, 피부를 통한 노출경로를 사용하고 있다.

○ **실험동물의 연령**은 인간의 연령과 관계 있어야 한다. 비록 몇 가지 경우에 새로 태어나거나 임신한 동물을 사용할 수도 있지만, 시험은 일반적으로 젊은 성체로 수행한다.

○ 대부분의 일반적인 시험에 암·수 양쪽을 다 사용한다. 독성반응에 있어서 성에 의한 차이는 호르몬적 성격을 가진 독성물질을 제외하면 최소한으로 나타난다.

○ **용량단계**(Dose levels)는 일반적으로 용량-반응 관계뿐만 아니라 역치를 결정할 수 있도록 선택되어진다. 통상, 최소한 세 가지 용량단계가 사용된다.

급성독성(Acute Toxicity)

급성독성시험은 일반적으로 맨 처음 수행되어진다. 이 시험은 단회 또는 단기간의 노출로 나타나는 상대적인 독성자료를 제공한다. 경구, 피부 그리고 흡입노출에 대한 표준화된 시험법들을 이용할 수 있다. 시험의 기본요소는 다음과 같다.

종 (Species)	랫드(rats)는 경구 또는 흡입실험에 주로 사용함 토끼는 피부실험에 주로 사용함
연령 (Age)	정상적으로 발육한 성숙동물
동물수 (Number of animals)	용량단계 당 암수 각 5마리
투여량 (Dosage)	세 가지 용량단계가 추천된다 : 경구, 피부실험의 경우 단회 또는 24시간까지 분할하여 투여하고, 흡입실험의 경우 4시간 동안 노출시킨다.
관찰기간 (Observation period)	14일

아만성독성(Subchronic Toxicity)

아만성독성시험은 몇 주부터 몇 달 사이에 반복된 노출로 인해 일어날 수 있는 독성을 결정한다. 경구, 피부 그리고 흡입노출에 대한 표준화된 시험법들을 이용할 수 있다. 상세한 임상적인 관찰과 병리학적인 검사들이 수행된다. 이 시험의 기본요소는 다음과 같다.

종	설치류(일반적으로 랫드)는 경구실험이나 흡입실험에 주로 사용되고, 토끼는 피하 실험에 주로 사용된다. 비설치류(일반적으로 개)는 경구실험에 있어서 두 번째 실험종으로 권장된다.
연령	정상적으로 발육한 성숙동물
동물수	용량단계 당 설치류 암수 각 10마리, 비설치류의 경우 암수 각 4마리
투여량	세 가지 용량단계에 대조군을 추가 : 무해용량(NOAEL)을 추가하는 독성용량단계가 포함되어야 하며, 90일간 노출시킨다.
관찰기간	90일 (처리기간과 동일)

만성독성(Chronic Toxicity)

만성독성시험은 시험개체의 생애 중 상당부분의 노출로부터 일어날 수 있는 독성을 결정한다. 만성독성시험은 기간이 더 길게 확장된 것과 더 많은 수의 동물을 포함하는 것을 제외하고는 아만성독성시험과 유사하다. 이 시험의 기본요소는 다음사항을 포함한다.

종	두 종의 사용이 권장된다. : 설치류와 비설치류 (랫드와 개)
연령	정상적으로 발육한 성숙동물
동물수	용량단계별 설치류 암수 각 20마리, 비설치류 암수 각 4마리
투여량	세 가지 용량단계가 권장된다 : 독성용량단계와 무해용량(NOAEL)을 포함하여야 하며, 일반적으로 12개월 동안 노출시킨다. FDA에서는 식품화학물질(food chemicals)에 대해서는 24개월의 노출을 요구한다.
관찰기간	12 - 24개월

발암성(Carcinogenicity)

발암성시험은 만성독성시험과 유사하다. 그러나, 암의 잠재성을 평가하기 위해서는 더 오랜 기간과 많은 수의 실험동물을 필요로 한다. 이 시험의 기본요소는 다음과 같다.

종	두 종류의 설치류에 대해 수행한다 : 랫드와 마우스가 상대적으로 짧은 생애주기 때문에 선호된다
연령	정상적으로 발육한 성숙동물
동물수	용량단계 당 암수 각 50마리
투여량	세 가지 용량단계가 권장된다 : 최고용량이 최소독성을 나타내어야 하며 마우스는 적어도 18개월, 랫드는 24개월 동안 노출시킨다.
관찰기간	마우스는 18 - 24개월, 랫드는 24 - 30개월

생식독성(Reproductive Toxicity)

생식독성시험은 생식 기능, 임신, 출산 그리고 후손의 성장과 발달에 대한 물질의 작용을 결정하는데 사용된다. 경구투여가 선호된다. 이 시험의 기본요소는 다음과 같다.

종	랫드가 권장된다
연령	정상적으로 발육한 성숙동물
동물수	용량단계 별 암수 각 20마리
투여량	세 가지 용량단계가 권장된다 : 고용량의 경우 독성은 나타내지만 모체는 죽지 않아야 하며, 저용량은 독성을 나타내지 않아야 한다.
관찰기간	시험물질은 교배 전부터, 임신기간, 그리고 F1 출산자의 이유기 동안 모체(P1)에게 투여 : 그후 선택된 F1 출산자가 성장 성숙기를 거쳐, 교배 그리고 F2 세대를 생산하여 F2 세대가 21일령이 될 때까지 F1 출산자에게 투여

발생독성(Developmental Toxicity)

발생독성시험은 배자독성(embryotoxicity)과 기형출산(birth defects)을 일으키는 물질의 잠재력을 알아내려고 수행되어진다. 이 시험의 기본요소는 다음과 같다.

종	두 종의 사용이 권장된다 : 랫드, 마우스, 햄스터 그리고 토끼가 일반적으로 사용된다.
연령	성숙한 암컷
동물수	용량단계 당 임신한 암컷 각 20마리
투여량	최소 세 가지 용량단계가 사용된다 : 최기형작용에 대해서는 태자의 장기(organ) 발생과정 동안 투여하며, 모든 발생작용들에 대해 알아보기 위해서 시험물질을 모체 교배 전부터 시작하여, 임신기간 중에도 투여를 계속한다.
관찰기간	최기형작용을 보기 위해 출생예정일 전에 출산자를 희생시키고 실험한다. 유아기 동안의 성장지연과 비정상기능에 대해서는 출산자를 관찰하고 기형작용에 대하여 조사한다.

피부독성(Dermal Toxicity)

피부독성시험은 피부자극과 염증을 유발하는 물질의 잠재능을 확인한다. 이 시험은 물질에 의한 직접적인 피부세포의 손상의 결과를 나타내기도 한다. 또한 예전의 노출로 인한 민감화(Sensitization) 때문에 일어나는 간접적인 반응을 나타내기도 한다. 두 가지 피부독성시험법이 있다.

피부자극 (Primary dermal irritation)	직접적인 독성을 측정한다. 물질을 알비노래빗(albino rabbits) 6마리의 피부에 4시간 동안 바른 후, 72시간 동안 자극정도를 관찰한다.
피부감작성 (Dermal sensitizatin)	피부의 면역과민성(immune hypersensitivity)에 대한 시험법이다. 이 시험은 **2단계**로 이루어져 있다. **감작화단계**(sensitization phase)에서는 물질을 4시간 동안 기니아피그 피부에 바른다. 이때 피부에 염증이 없어야 한다. 적어도 일주일 후에 다시 피부에 물질을 바른다. 이것을 **야기단계**(challenge phase)라고 한다. 이후 나타나는 염증반응은 피부가 물질에 민감하게 되었다는 것을 나타낸다.

안구독성(Ocular Toxicity)

안구독성은 6마리 실험동물(주로 토끼)의 눈에 1초 동안 실험물질을 적

용하는 것으로 결정되어진다. 그 후 부수적인 작용도 알 수 있도록 확대경을 사용하여 눈을 72시간 동안 세심하게 관찰한다. 안구반응은 각막, 결막, 또는 홍채(iris)에서 일어날 수 있다. 이것은 가역적이고 빨리 사라지는 간단한 자극일 수 있거나, 또는 자극이 심각하고 비가역적인 상태인 부식을 나타낼 수도 있다.

안점막자극시험(eye irritation test)은 일반적으로 "**드레이즈 시험법**(Draize Test)“으로 알려져 있다. 이 시험은 눈에 유발될 수 있는 통증 때문에 비인간적인 실험절차로서 동물복지단체들의 표적이 되어 왔다. 이 실험은 눈에 발생되는 고통이 명확한 경우에 안구마취제의 사용을 허용한다. 드레이즈 시험법은 인간 안구반응에 대한 신뢰성 있는 예측수단이다. 그러나, 살아있는 동물을 사용하지 않는 대체시험방법을 개발하는 연구가 진행 중에 있다. 몇 가지 세포 및 조직시험법이 대두되고 있으나, 아직까지 동물실험만큼 신뢰성이 있는 것으로 입증되지는 못하고 있다.

신경독성(Neurotoxicity)

닭(*암탉*)으로 수행되는 **지연신경독성시험**(delayed neurotoxicity test)을 보완하기 위하여 최근에 **표준화된 신경독성시험법**(standardized neurotoxicity tests)이 개발되고 있다. 암탉시험(hen assay)은 농약 같은 항콜린성 물질의 노출에 의해 나타나는 지연신경독성을 측정할 수 있다. 암탉은 시험물질의 즉각적인 신경독성 작용에 보호되어 있으므로, 지연신경독성에 대해서 21일 동안 관찰되어져야 한다. 그 외의 신경독성시험법(측정장비포함)은 다음과 같다.

시험법	내용
운동량 (Motor activity)	우리(cage)내의 움직임과 같은 감소된 운동량에 대한 실험. 랫드 또는 마우스가 사용된다.
말초신경전도 (Peripheral nerve conduction)	운동 및 감각신경 있어서 전기적인 전도에 대한 실험. 설치류를 실험물질에 90일간 노출시킨다.
신경병리학 (Neuropathology)	현미경조사에 의한 신경손상에 대한 시험. 이것은 또 다른 표준화된 독성실험방법 중의 하나이다.

유전독성(Genetic Toxicity)

유전독성은 전체 동·식물(*즉, 설치류, 곤충 그리고 곡류*), 미생물 그리고 포유류세포를 포함한 아주 다양한 실험종을 사용하여 결정한다. 유전자 돌연변이, 염색체 변화(chromosome changes), 그리고 DNA 활성 등을 측정하기 위해 많은 다양한 시험법들이 개발되어왔다. 가장 일반적인 **유전자 돌연변이 시험법**(gene mutation tests)은 다음과 같다.

미생물 (Microorganisms)	살모넬라균(*Salmonella typhimurium*)과 대장균(*E. coli*)이 일반적으로 박테리아시험에 사용된다. 살모넬라균 시험법은 "**에임즈 시험법**(Ames Test)"로 알려져 있다. 효모(Yeast) 또한 세포배양계에서 유전자 돌연변이를 검출할 때 사용된다.
포유류 세포 (Mammalian Cells)	마우스 림프종(mouse lymphoma) 및 차이니즈 햄스터 자궁(chinese hamster ovary, CHO) 세포가 주된 두 가지 세포주이다.
초파리 (Fruit Flies)	성(Sex)과 연계된 열성치사 돌연변이(recessive lethal mutations)를 알아보기 위해서 황색초파리(*Drosophila melanogaster*)가 사용된다.
마우스 (Mice)	마우스 특정 유전자좌 시험법(Mouse Specific Locus Test)은 전체 동물사용 유전자 돌연변이시험 중 가장 주된 시험법이다. 노출된 마우스를 번식시키고 유전적 변화를 관찰한다.

염색체 작용(chromosomal effects)은 몇 가지 전동물(whole animals) (*in vivo*)을 포함한 다양한 시험방법들에 의해 측정되어질 수 있다. 일부는 세포계 (*in vitro*)를 사용한다. 몇 가지 시험법이 전동물에 있어 화학적으로 유도되는 염색체 이상에 대한 시험으로 이용된다. 가장 일반적인 시험법은 :

설치류 염색체시험 (Rodent chromosomal assay) (*In vivo*)	마우스나 랫드에 실험물질을 단회 투여한다. 48시간이 지나면 염색체 이상에 대해 그들의 골수를 분석한다.
우성치사시험 (Dominant lethal assay)	노출된 수컷 마우스나 랫드를 노출되지 않은 암컷과 교배한다. 죽은 조직이나 태자의 존재는 정자로부터 손상된 DNA를 받은 수정란에 의한 결과이다. 이것이 배자나 태자의 죽음을 유발한다. 정자에 있어 유전적 결함에 따라서 유전될 수 있는 우성치사돌연변이(heritable dominant lethal mutation)를 일으키는 것이다.

그 외 *In vivo* 염색체 시험법은 다음과 같다.

소핵시험 (Micronucleus test)	마우스를 단회 노출시키고, 72시간 동안 핵막으로 둘러싸여 있는 깨어진 염색체 조각 같은 소핵이 존재하는지 그들의 골수나 말초혈액세포를 검사한다.
유전전위시험 (Heritable translocation assay)	노출된 수컷 초파리나 마우스를 노출되지 않은 암컷들과 교배한다. 그 후 염색체 전위를 확인하기 위해서 수컷 출산자(*F1세대*)를 사육한다.
자매염색분체교환시험 (SCE, Sister chromatid exchange assay)	마우스를 물질에 노출시키고, 완전 염색체손상(complete chromosome breakage)에 대해서 현미경으로 그들의 골수 또는 임파구세포를 조사한다. 이것은 염색체 단편들이 그들 자신의 것보다 자매염색분체들과 결합하고 있음을 나타낸다.

염색체 작용에 대한 *In vitro* 시험법들은 세포 배양의 노출과 염색체손상에 대한 현미경 검사가 포함된다. 가장 일반적으로 사용되는 세포주가 차이니즈 햄스터 자궁 세포(chinese hamster ovary, CHO)와 인간 림프종(human lymphoma) 세포이다. CHO 세포는 배양하기 쉽고, 빨리 성장하며, 적은 염색체 수(*22*)를 가지고 있어서 염색체 손상을 쉽게 확인할 수 있게 한다.

인간 림프종 세포는 배양하기가 좀 더 어렵다. 이 세포는 병력(medical histories)을 알고 있는 건강한 사람으로부터 얻는다. 이 시험의 결과는 인체에 돌연변이를 일으킬 수 있는 생체이물의 작용을 측정하는데 잠재적으로는 더욱 적절하다.

돌연변이원성이 아닌 DNA 손상과 복원을 측정하는 유전독성시험법으로 두 가지 방법이 널리 사용되고 있다. DNA 손상은 돌연변이유발 과정 중 첫 번째 단계로 간주된다. **부정기 DNA 합성**(UDS, unscheduled DNA synthesis)에 대한 가장 일반적인 시험법으로 시험물질을 포유류 세포에 노출하여 배양하는 것이 이용된다. UDS는 세포의 DNA 안으로 흡수되는 삼중수소-표지 싸이미딘(tritium-labeled thymidine)에 의해서 측정되어진다. 랫드 간세포(rat hepatocytes) 또는 인간 섬유아세포(human fibroblasts)가 주로 사용되는 포유류 세포주이다.

다른 시험방법은 복원기능이 결여된 대장균 또는 바실리스균*(B. subtilis)*에 노출시켜 DNA 손상을 측정하는 것이다. DNA 손상은 복원되어질 수 없으므로 세포는 죽거나 성장 장애를 받을 수 있다.

요 약

독성시험은 인체에 미치는 잠재적인 독성작용을 확인하기 위한 주된 수단으로 사용된다. 독성자료들은 인체연구 또는 동물이나 세포를 이용한 시험으로부터 얻을 수 있다. 의도적으로 사람에게 물질을 노출하는 실제 시험은 일반적으로 신약에 대한 **임상시험**으로 국한되어 있다. 이것(독성자료)은 FDA에 제출하는 의약품 임상시험 계획 신청(IND)의 구성요소이다.

실제 실험에 추가하여, 인간에 대한 독성은 두 가지 그 외 방법에 의해 평가될 수 있다. ; 역학연구와 FDA에 제출하는 **의약품부작용보고서**에 의한 것이다. 인간에 대한 **역학연구**는 물질에 대한 노출과 유해건강작용 사이에 원인관계가 존재하는지 그렇지 않는지를 평가한다.

독성학에 있어서 일반적으로 받아들여지는 가설은 동물실험을 통해서 밝혀진 독성이 대개 인간에게 있어서 관찰되어질 수 있는 것과 유사한 빈도와 심각성을 가지고 발생된다는 것이다. 동물실험은 인체연구보다 화학물질의 노출과 환경조건이 정확하게 조절되어질 수 있고, 실제 어떠한 형태의 작용도 측정 가능하며 그리고 독성에 의해 유발되는 기전이 세심하게 연구될 수 있다는 점에서 이점을 가진다.

거의 모든 형태의 독성에 대하여 현재 표준화된 동물독성시험법들을 얻을 수 있다. 이들은 피부자극 같은 특정작용에 대하여 아주 특이적일 수 있고, 또는 비특이적 만성작용에 대한 시험처럼 자연스럽게 일반적으로 될 수도 있다. 동물이나 인체를 사용하지 않는 독성시험법의 예로 식물이나 미생물 그리고 포유류 동물세포를 이용하는 유전독성시험이 있다.

연습문제

문1. FDA 요구규정에 따라 의약품을 실험할 때, 초기실험은 다음 중 어느 것으로 구성되는가?

1) 임상시험
2) 비임상실험연구
3) 역학연구

FDA 요구규정에 따라 의약품을 실험할 때, 초기실험은 비임상실험연구로 이루어져 있다. 이 실험은 실험동물을 가지고 수행되어지고, 인간 임상시험을 위한 기본적인 것들을 제공한다.

문2. 제1상 임상연구의 주요한 목적은?

1) 질병을 치료하기 위한 의약품의 효과 평가
2) 좀 더 명확한 제2상 임상연구를 고안하기 위한 정보 수집
3) 의사들의 분류를 위한 기초 제공

제1상 임상연구의 주요목적은 좀 더 명확한 제2상 임상연구를 고안하기 위한 정보를 수집하는 것이다. 제1상은 제2상 임상연구를 설계하기 위해 필요한 정보를 얻기 위하여, 20-80명의 환자소집단에게 의약품을 실험하는 것으로 구성되어있다.

문3. 새로운 약품의 효능 대비 전반적인 위해성을 결정하는 단계는?

1) 제2상 임상연구
2) 제3상 임상연구
3) 역학연구

새로운 약품의 효능 대비 전체적인 위해성을 측정하는 단계는 제3상 임상연구이다. 유익성 대비 위험성(the risk versus benefit)은 의약품을 평가하는 과정 중 가장 마지막 단계 중에 하나이다.

문4. 노출에 따른 개체를 확인하고, 차후에 순차적인 질병 위해성을 결정하는 역학연구의 형태는 다음 중 무엇으로 알려져 있는가?

1) 집단연구
2) 사례대조연구
3) 교차-단면연구
4) 생태학적 연구

노출에 따른 개체를 확인하고, 차후에 순차적인 질병 위해성을 결정하는 역학연구의 형태를 집단연구라고 한다. 집단연구에 있어서 개체는 특별한 물질에 대한 노출을 근거로 한 군의 일부분으로 선택되어진다.

문5. 개체가 과거의 노출상태에 따라서 확인되어지고 구성되어지는 실험집단을 이용하는 역학연구는 다음 중 무엇인가?

1) 사례대조연구
2) 예상집단연구
3) 회고집단연구

개체가 과거의 노출상태에 따라서 확인되어지고 구성되어지는 실험집단을 이용하는 역학연구를 회고집단연구라고 한다. 이름이 내포하는 것처럼, 회고집단연구는 과거노출에 따라서 개체를 확인하고, 일정시점까지 연구를 계속적으로 진행시킨다.

문6. 노출집단과 비노출집단의 비교를 근거로 하여 죽음의 상대적 위해성을 측정하는 방법은 다음 중 무엇인가?

1) 표준사망률
2) 차이율
3) 상대적 위해도

노출집단과 비노출집단의 비교를 근거로 하여 죽음의 상대적 위해성을 측정 하는 방법을 표준사망률이라고 한다. 이것은 가장 일반적으로 사용되어지는 집단연구법이다.

문7. 설치류와 토끼가 독성시험에 가장 일반적으로 사용되어지는 이유는?

1) 그들의 대사작용이 인간의 것과 비슷하기 때문에

2) 번식과 사육시에 유용성이 크고 비용이 적게 들기 때문에

3) 동물 보호단체로부터 제외되어 있는 종이기 때문에

설치류와 토끼가 독성시험에서 가장 일반적으로 사용되어지는 이유는 번식과 사육에 있어서 유용성이 크고 적은 비용이 들기 때문이다. 안전성을 확인하기 위해서는 많은 독성시험이 수행되어져야 하기 때문에, 작은 우리 안에서 사육이 가능하고 상대적으로 짧은 수명의, 많은 수를 얻을 수 있는 동물종이 필요하다.

문8. 단회 또는 단기간의 노출로 독성작용을 알아보기 위해 고안되어진 독성시험법은?

1) 급성독성시험

2) 아만성독성시험

3) 만성독성시험

단회 또는 단기간의 노출로 독성작용을 알아보기 위해 고안되어진 독성 시험법을 급성독성시험이라고 한다. 이것은 24시간 내에 한번 또는 단시간의 노출로부터 일어날 수 있는 독성정보를 제공한다.

문9. 아만성과 만성시험을 위해 일반적으로 권장되어지는 동물 종은?

1) 토끼와 기니아 피그

2) 랫드와 마우스

3) 랫드와 개

아만성시험과 만성시험을 위해 일반적으로 권장되어지는 동물 종은 랫드와 개이다. 아만성시험과 만성시험 양쪽 모두 설치류와 비설치류 두가지 종의 사용이 권장된다. 설치류로는 랫드가, 비설치류는 개가 주로 사용된다.

문10. 마우스를 대상으로 하는 발암성시험 기간은?

1) 90일
2) 12개월
3) 18개월

마우스에 있어서 발암성시험을 위한 권장물질처리 및 관찰 기간은 18 - 24개월이다.

문11. 표준발생독성시험은?

1) 기형출산을 일으키는 물질의 잠재력을 알아보는 것이다
2) 출산자의 성장과 발달에 대한 물질의 영향을 알아보는 것이다
3) 생식기능에 대한 물질의 영향을 알아보는 것이다

표준발생독성시험은 기형출산을 일으키는 물질의 잠재력을 알아보는 것이다. 랫드 또는 마우스에 있어서 태자의 주요 장기 발달기간인 임신 6-15일 사이에 실험동물에게 물질을 투여한다.

문12. 피부자극실험에 사용되는 방법은?

1) 감작용량과 야기용량인 두 가지 용량을 사용한다.
2) 토끼의 피부에 4시간 동안 물질을 바르고, 피부작용을 알아보기 위해 72시간 동안 관찰하는 것으로 구성되어 있다.
3) 14일 동안 피부에 독성 물질을 반복적으로 적용하는 것을 요구한다.

피부자극실험은 직접적인 독성방법을 알아보는 것이다. 물질을 4시간 동안 6마리의 알비노 래빗 피부에 바른다. 그 후 72시간 동안 피부를 관찰한다.

문13. 드레이즈 시험법은 무엇을 알아보기 위해 사용되는가?

1) 피부감작성
2) 신경독성
3) 안구자극

안구독성을 위한 드레이즈 시험법은 6마리 실험동물(주로 토끼)의 눈에 1초 동안 시험물질을 적용하는 것으로 측정되어진다. 그 후 72시간 동안 각막, 결막 또는 홍채의 반응에 대하여 실험동물의 안구를 관찰한다.

문14. 지연신경독성시험법은?

1) 성숙한 암탉에게 물질을 투여하고 지연신경독성이 일어나는지 21일 동안 관찰하는 시험이다.
2) 오랜 기간 동안 노출한 후에 신경독성이 일어나는지 알아보기 위해서 랫드에 대하여 12개월 동안 물질을 노출시켜 수행하는 시험이다.
3) 우리 내 마우스나 랫드의 움직임을 관찰하는 것으로 구성된 시험이다.

지연신경독성시험법은 성숙한 암탉에게 독성물질을 한번 투여하고 지연신경 독성이 일어나는지를 21일 동안 관찰하는 것을 포함한다. 이 신경독성은 즉시 일어나는 것이 아니라 지연되어 몇 일 후에 나타나는 것이다. 이 시험법은 농약 같은 항콜린성 물질들이 지연신경작용을 일으킬 수 있는지를 알아본다.

문15. 에임즈시험법이란?

1) 점돌연변이를 확인하기 위하여, 일반적인 초파리인 황색초파리를 사용한다.
2) 유전자돌연변이를 확인하기 위하여, 세균인 살모넬라균을 사용한다.
3) 유전자돌연변이를 확인하기 위하여, 세균인 대장균을 사용한다.

에임즈시험법은 유전자돌연변이를 확인하기 위해, 세균인 살모넬라균을 사용하는 방법이다. 에임즈시험법은 이 방법을 개발한 브루스 에임즈(Bruce Ames) 박사의 이름을 따서 만든 이름이다. 양성반응은 시험물질을 노출시킨 후, 배양용기 내의 변이된 균체의 수를 셈으로서 표시된다.

문16. 우성치사시험은 다음 중 무엇에 관한 시험법인가?

1) 돌연변이원에 노출됨으로서 정자에서 유도되는 유전적 치사 돌연변이
2) 염색체의 완전한 손상, 따라서 양쪽 염색분체는 거의 동일한 위치에 잘려져 있음
3) 부정기 DNA 합성(UDS) 존재

우성치사시험은 돌연변이원에 노출됨으로써 정자에서 유도되는 유전적 치사 돌연변이에 관한 시험이다. 이 시험은 노출된 수컷 랫드 또는 마우스를 노출되지 않은 암컷과 교배시키는 것으로 이루어져 있다. 죽은 태자는 수정난이 정자로부터 배자나 태자의 죽음을 야기하는 손상된 DNA를 받았음을 나타낸다.

1.6 위해성 평가

1.6.1 위해성 평가

오랜 기간 동안 인체 위해성 혹은 유해성 평가에 사용된 용어와 방법론이 일률적이지 못하였고 이는 과학자들과 대중들 사이에 큰 혼란을 초래하였다. 1983년에 비로소 국립과학원(National Academy Science, NAS)에서 위해성평가의 표준용어와 개념들을 발표하였다.

다음은 위해성 평가에 기본적으로 사용되는 용어들이다. :

용어	정의
유해성(Hazard)	유해 작용을 야기하는 물질의 능력(capability)
위해성(Risk)	특정 노출 조건하에서 발생될 수 있는 유해 확률(probability)
위해성 평가 (Risk Assessment)	유해성, 노출 및 위해성이 결정되는 과정
위해성 관리 (Risk Management)	정책변화를 심사숙고하고 위해성 평가와 사회적, 경제적, 정치적 고려에 의한 결과를 근거로 하여 가장 적절한 규제방안을 선택하는 과정

NAS에 의해 제정된 위해성 평가의 4가지 기본 과정은 다음과 같다. :

과정	내용
유해성 확인 (Hazard identification)	물질의 본질적인 유해독성작용 확인
용량-반응 평가 (Dose-response assessment)	노출 모집단에서 용량과 유해작용 발생간의 관계를 평가
노출 평가 (Exposure assessment)	어떤 물질에 대한 인체 노출의 강도, 발생빈도, 기간의 측정 또는 평가
위해성 판정 (Risk characterization)	다양한 인체노출 조건하에서 건강작용의 발생빈도에 대한 평가

위해성 관리는 위해성 평가에서 결정된 위해성의 확인 및 정량 등에 따라 결정된다. 규제과정 동안, 위해성 관리자는 위해성 관리결정을 정당화하기 위하여 부가적인 위해성 평가를 요구할 수 있다. 위의 그림에 제시된 것 같이, 위해성 평가와 위해성 관리 과정은 밀접하게 관련되어 있다.

본 단원에서는 단지 위해성 평가과정에 관해서만 설명할 것이다. 위해성 평가는 개별 화학물질 혹은 복잡한 화학물질의 혼합물에 대해 수행된다. 유해성 폐기물 부지와 같은 복잡한 혼합물의 경우, 위해성 평가 과정은 그 자체가 아주 복잡하다. 이러한 복잡성은 다음과 같은 사항으로부터 기인한다. :

○ 많은 화학적, 생물학적 상호작용의 잠재성을 가진 많은 물질에 대한 동시노출
○ 복합 매체 및 경로들(예; 물, 공기, 토양)에 의한 노출
○ 서로 다른 민감도(예; 유아, 성인, 사람, 동물, 환경유기물)를 가진 다양한 생물체들에 대한 노출

과학적인 위해성 평가의 시행은 국가적으로도 매우 중요한 일 중의 하나이다. 위해 가능성의 잘못된 과부족계산은 모집단에게 과다노출을 가져올 수 있다. 반면에 위해성의 과다계산은 국민들에게 부당한 비용을 부가하는 결과를 가져올 수 있다. 앞의 그림에 그려진 것처럼, 유해성 폐기물 저장소의 청소비용은 위해성 평가에 의해 결정된 것에 요구되는 청소정도에 따라서 엄청난 차이가 난다.

1.6.2 유해성 확인

초기 단계에는, 어떤 형태의 유해성을 유도할 수 있는 생체이물에 대한 잠재성이 평가되어진다. 자료는 **증거의 무게 접근법**(weight-of-evidence approach)으로 수집되고 분석되어진다. 자료의 형태는 다음과 같이 구성되어 있다. :

○ 인체역학자료(human epidemiology data)
○ 동물의 생물학시험 자료(animal bioassay data)
○ 보충자료(supporting data)

이들 결과를 바탕으로, 하나 혹은 그 이상의 독성유해성(종양, 출생결함, 만성독성, 신경독성 같은)이 확인되어진다. **유해성의 최우선 고려점**(Primary hazard of concern) 중의 하나가 다른 심각한 독성작용보다 더 낮은 용량에서 암과 같은 심각한 건강 결과가 발생되어 나타날 수 있다는 것이다. 이러한 **유해성의 최우선 고려점**은 용량-반응 평가를 위해 선택되어질 것이다.

인체역학자료는 가장 바람직한 자료로서 독성작용에 있어서 종의 차이에 대한 고려를 피할 수 있기 때문에 우선순위가 가장 높다. 그러나 불행히도 신뢰성 있는 역학연구를 얻는 것은 드물다. 심지어 역학연구가 수행중이라고 하더라도 대개 그들은 불완전하고 신뢰할 수 없는 노출이력을 가지고 있다. 이러한 이유로, 위해성 평가자가 역학연구들을 기초로 하는 독성작용에 대한 확실한 용량-반응 관계를 구성한다는 것은 드문 것이다. 대부분의 인체를 대상으로 한 연구들은 단지 인과 관계가 존재하는 정성적인 증거만 제공할 수 있다.

실제적으로, 동물의 생물학 실험자료가 위해성 평가에 일반적으로 사용되는 가장 중요한 자료이다. 동물연구들은 알려진 노출과 훈련된 고용자, 세심한 임상, 병리학적 시험을 수반하는 잘 조절된 시험이다. 인체에 대한 잠재적 독성효과를 결정하기 위한 실험동물의 사용은 필수적으로 받아들여지는 과정이다. 실험동물에서 나타나는 작용은 비교 용량수준에서 인간에서 관찰되는 것과 비슷하고 인식되고 있다. 예외는 주로 외부이물질의 약물동태학 및 대사작용의 차이에서 기인된다.

세포·생화학적 연구로부터 얻어진 **보충자료**는 위해성 평가자들이 인체의 반응도 비슷할 것이다라는 의미 있는 예측을 하는데 도움을 줄 것이다. 예를 들면, 종종 화학물질은 인간과 동물세포 모두 세포독성, 돌연변이, DNA 손상 등을 나타낼 수 있는 능력이 있는가 시험된다. 세포연구는 동물 생체시험(animal bioassay)에 물질이 작용함으로서 나타나는 기전을 확인하는데 도움을 줄 수 있다. 더욱이, 종간의 차이가 밝혀질 수 있고, 참작되어질 수 있게 된다.

어떤 화학물질의 독성은 기존에 알려진 독성에 대한 화학물질의 구조에 있어서 유사성을 근거하여 예측되어질 수 있다. 이것을 **구조-활성 관계**(Structure-activity relationship, **SAR**)이라 한다. SAR 은 예견된 독성에 대한 예외들로 인하여 위해성 평가에서 유일하게 제한 값을 가진다.

1.6.3 용량-반응 평가

용량-반응 평가는 유해성 평가 상에서 확인된 유해성들을 정량 하는 단계이다. 이것은 용량과 인간의 작용발생률 사이의 상관성을 결정한다. 일반적으로 2가지 주요 외삽과정이 요구된다. 첫째는 높은 실험용량에서 낮은 환경용량으로의 외삽이고, 둘째는 동물용량에서 인간용량으로의 외삽이다.

고용량으로부터 저용량으로의 외삽에 이용되는 과정은 발암작용(carcinogenic effect)과 비발암작용(non-carcinogenic effect) 평가에 대하여 차이가 난다. **발암작용**은 역치를 가지지 않는 것으로 고려되며, 수학적 모델은 매우 낮은 용량수준에서의 발암위해성에 대한 평가를 제공하기 위해 사용된다.

비발암작용(예, 신경독성)은 작용이 나타나지 않는 역치 이하 용량을 가지는 것으로 고려되어 왔다. 사람이나 동물 실험에서 작용을 나타내는 최소용량은 안전영역을 제공하는 안전인자(Safety factors)에 의해 나누어진다.

발암위해성평가(Cancer Risk Assessment)

발암위해성평가는 두 단계를 가진다. 첫 단계는 모든 역학연구, 동물실험, 생물학적 활성측정(예, 돌연변이원성)의 정성평가이다. 물질은 증거의 무게를 근거로 한 인간에 대한 발암위험으로서 분류한다. 만약 증거가 풍부하다면 물질은 확실한(definite), 발암성이 추정되는(probable) 혹은 가능성이 있는(possible) 인체 발암원으로 분류되어질 것이다.

두 번째 단계는 인간에게 확실한 혹은 잠재적인 발암원으로 분류되는 물질들에 대한 위해성을 정량 하는 것이다. 높은 실험용량에서부터 낮은 환경용량으로 외삽하기 위해서 수학적 모델이 사용된다.

두 가지 주요 암분류표(cancer classification schemes)를 EPA와 국제암연구원(International Agency for Research on Cancer, IARC)에서 제시하고 있다. EPA와 IARC 분류체계는 매우 비슷하다.

EPA의 발암평가 과정은 여러 연방 및 주 정부기관에서 이용되고 있으며, "독성물질질병등록청(The Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR)"에서도 EPA의 발암원평가를 이용한다. 물질은 아래와 같이 6가지 범주 중의 하나로 정해진다.

물질 노출과 인체에 있어서 암 사이의 원인관계를 명확하게 보여주는 역학연구는 **충분한 인체증거**(sufficient human evidence)의 기본이 된다. 만약 관측된 작용을 위한 대체적인 설명이 존재한다면, 그 자료는 **인체에 있어서 제한된 증거**(limited evidence in humans)로 결정된다. 만약 만족할 만한 역학연구가 존재하지 않는다면, 그 자료는 **인체에 있어서 부적절한 증거**(inadequate evidence in humans)로 간주된다.

Group A	*인체 발암물질 (Human Carcinogen)*	노출과 암과의 원인관계에 대한 충분한 인체 증거가 있음
Group B1	*인체 발암 추정물질 (Probable Human)*	인간에 대해서 제한적인 증거가 있음
Group B2	*인체 발암 추정물질 (Probable Human)*	동물에서는 충분한 증거가 있으나 인간에 대해서는 증거가 불충분함
Group C	*인체 발암 가능물질 (Possible Human Carcinogen)*	동물에 있어서 제한적으로 증거가 있음
Group D	*인체 발암성으로 분류되지 않음 (Not Classifiable as to Human Carcinogenicity)*	동물에서 증거가 불충분함
Group E	*인체에서 발암성의 증거가 없음 (No Evidence of Carcinogenicity in Human)*	적어도 두 가지의 충분한 동물실험 또는 역학자료 및 동물연구 양쪽 모두 음성인 결과를 가짐

실험동물 한 종 혹은 한 계통(strain) 이상 또는 한 실험 이상에서 암의 증가는 **동물에 있어서 충분한 증거**(sufficient evidence in animals)로 여겨질 수 있다. 단일실험으로부터 얻은 자료일지라도 만약 발생확률이 높거나 특이한 종양이 유발되었다면, 역시 동물에 대한 충분한 증거로 간주될 수 있다. 그러나, 일반적으로 오로지 하나의 종, 한 계통 혹은 한 연구에서만 발암반응을 나타내었다면 이는 단순히 **동물에 있어서 제한적 증거**(limited evidence in animals)로 간주된다.

어떤 물질이 인체 혹은 인체추정발암원으로 분류되었을 때는, 그 후 정량적 위해성 평가가 이루어져야 한다. 이들이 인체추정발암원으로 고안되어지기 위해서는, 위해성 평가자가 사례별 기초가 정량적 위해성 평가로 보장될 수 있는지 없을지를 결정할 수 있어야 한다.

EPA의 발암 위해성 평가로부터 유래된 핵심 위해성 평가 변수는 **발암기울기인자**(cancer slope factor)이다. 이것이 용량과 반응 사이의 관계를 정량적으로 규정하는 독성값(toxicity value)이다. 발암기울기인자는 만약 70

평생 동안 화학물질에 노출되었을 경우, 개인이 암으로 발전할 가능성에 대한 그럴듯한 상한(upper-bound) 평가 값이다. 발암기울기인자는 mg/kg/day로 나타낸다.

수학적 모델이 동물실험이나 역학적 자료로부터 저용량 위험성 예측을 위한 외삽에 이용된다. 대부분 제로역치용량(zero threshold dose)을 가지는 직선성을 갖는 것으로 추정된다.

EPA에서는 발암위해성평가를 수행하기 위하여 위에서 보여준 것 같이 **선형 복수단계 모델**(Linearized Multistage Model, **LMS**)을 이용한다. 이는 특정 용량에서 발암위해성을 예측하는데 사용될 수 있는 $q1^*$(Q1-star로 읽음)로 알려진 발암기울기 인자를 산출한다. 인체역학실험 혹은 동물실험에서 발암성을 나타내는 최소용량의 상한신뢰수준(upper confidence level)으로부터 제로역치용량을 갖는 선형외삽을 추정한다.

발암평가에 이용되는 다른 모델은 다음과 같다. :

One hit model	이는 매우 보수적인 모델이다. 발암은 단일단계이며, 하나의 분자가 세포형질전환을 유도한다고 추정한다
Multi hit model	이 모델은 최소로 보수적인 모델 중의 하나이다. 세포가 변이를 일으키기 전에 몇 가지 상호작용이 요구된다고 추정한다.
Probit model	이 모델은 노출집단의 허용치(tolerance)에 대해 로그정상분포(probit)를 가진다고 추정한다. 가끔 사용되기도 하나, 일반적으로는 발암위험성평가에 부적절하다고 여겨지고 있다.
Physiologically Based Pharmacokinetic Model(PB-PK model)	이 모델은 외삽과정에 약물동태학과 기계적인 자료를 합치시킨 것이다. 광범위한 자료가 요구되고 일반적으로 사용되기 시작했다.

인구 100만 명 중 1명의 발암사망의 전생애 위해성(lifetime risk)을 일으킬 수 있는 클로로단(chlordane)에 대한 추정식수농도를 다른 발암위해성평가 모델들로부터 계산해내면 아래에 나타낸 것 같이 다양하다.

Probit model	50 µ /L
Milti-hit model	2 µ /L
Linearized multistage model	0.07 µ /L
One-hit model	0.03 µ /L

PB-PK 모델은 상대적으로 새로우며, 생물학적 자료가 얻어질 때 이용되고 있다. 외부물질의 흡수, 분포, 대사, 조직분포, 그리고 배설 등을 정량 한다. 어떤 부위는 화학물질을 저장하는(뼈와 지방조직) 반면, 다른 부위는 이것들을 생물학적으로 변형시키거나 제거한다(간 또는 신장). 이러한 모든 생물학적 변수들이 표적용량과 비교인체용량을 유추하는데 사용된다.

비발암위해성평가(Non-carcinogenic Risk Assessment)

역사적으로, **일일섭취허용량**(Acceptable Daily Intake, ADI) 과정은 비발암작용에 근거하여 인간에게 허용되는 만성노출 수준을 계산하는데 이용되어 왔다. ADI는 사람이 일생동안 고통스러운 유해작용 없이 매일 노출될 수 있는 화학물질의 양이다. 이는 독성을 유발하지 않는 사람과 동물실험에서 최고용량(NOAEL)에 대한 안전인자(safety factor)를 적용함으로서 결정된다.

EPA에서는 ADI 접근방법을 약간 변형하여 만성 비발암성과 발생작용(developmental effects)에 대한 허용안전수준으로서 **기준용량**(Reference Dose, **RfD**)을 계산한다. 유사하게 ATSDR은 비발암종말점에 대한 **최소위해수준**(Minimal Risk Level, **MRL**)을 계산한다.

ADI, RfD, MRL 계산에 이용되는 **중요 독성작용**은 최소노출수준에서 발생되는 심각한 유해효과이다. 이는 치사로부터 최소의 독성작용까지 다양한 범주를 가진다. 이것은 다른 증거를 제시하지 않는 한, 인간은 동물만큼 민감하다고 가정한다.

ADI, RfD, MRL를 결정하는 과정에서, **무해용량**(NOAEL)이 허용인체노출(allowable human exposure)에 대한 안정영역을 제공하기 위하여 안전인자들(불확실인자)에 의해 나눠진다.

NOAEL을 얻을 수 없을 때는 **최소유해용량**(LOAEL)이 RfD 값을 계산하기 위해 사용된다. 만약 LOAEL이 사용된다면 부가적인 안전인자가 포함되어져야 한다. 0.1 ~ 10 범위의 수정인자(modifying factor)들이 위해성 평가자가 자료의 신뢰도와 질에 근거로 한 전체 불확실 요인들을 증가 혹은 감소시켜야 하는 경우에 과학적 판단 도구로 이용된다. 예를 들면, 만약 특별히 잘된 연구가 위해성 평가의 근거가 된다면 1 미만의 수정인자가 사용된다. 만약 부실한 연구가 사용되었다면 연구의 질과 관련된 불확실성을 보상하기 위하여 1 이상의 인자가 합해져야 한다.

또한, 비발암성작용에 대한 용량-반응 곡선에는 위(앞)에서 그려 놓은 것 같이 NOAEL과 LOAEL이 확인되어진다. 어떠한 독성작용이라도 인간에게 나타날 것 같은 가장 민감한 독성작용이라면 NOAEL/LOAEL로 사용되어질 것이다.

ADI, RfD를 이끌어 내기 위해 사용되는 **불확실인자** 또는 **안전인자**는 아래와 같다.

10 X	인간의 다양성에 대하여
10 X	동물에서 인간으로 외삽할 경우
10 X	만성자료가 아닌 것을 사용한 경우
10 X	NOAEL 대신 LOAEL을 사용한 경우
0.1 - 10 X	수정인자(modifying factor)

수정인자는 오로지 EPA 기준용량을 유도해 내는 데에만 사용한다. ADI, RfD를 계산하기 위해 사용된 인자의 수는 적절한 LOAEL과 NOAEL을 제공하기 위해 사용된 연구에 의존한다.

RfD를 유도하기 위한 일반적인 공식은 :

$$RfD = \frac{\text{NOAEL or LOAEL}}{\text{UF1} \times \text{UF2} \times \ldots}$$

불확실한 또는 신뢰할 수 없는 결과일수록 적용되는 전체 불확실인자는 더 높아진다. RfD 계산의 한 예를 아래에 나타내었다. 50 mg/kg/day 의 LOAEL을 가진 아만성동물실험(subchronic animal study)이 사용되었다. 그러므로, 불확실인자들은 인간의 다양성에 대해 10, 동물실험에 대해 10, 만성노출 이하의 사용에 대해 10, NOAEL 대신에 LOAEL을 사용한 것에 대한 10 이 된다.

$$RfD = \frac{50\ mg / kg / day}{10 \times 10 \times 10 \times 10} = 0.005\ mg / kg / day$$

만성적 영향 이외에도, RfD는 발생독성과 같은 장기독성작용들(long term toxic effects)로부터 계산된다.

반면에 ATSDR는 발암위해성평가를 수행하지 않고, 비발암독성작용(출생결함 혹은 간손상 같은)에 대한 **최소위해수준**(Minimal Risk Levels, **MRL**)을 계산한다. MRL은 특정 노출기간 이상 유해작용의 감지할만한 위해성을 나타내지 않을 것 같은 물질에 대한 일일인체노출(daily human exposure)에 대한 평가로 정의된다. 흡입 또는 경구에 대한 노출기간이 급성(14일 혹은 그 이하), 중간(15 - 364일), 만성(365일 혹은 그 이상)의 MRL들이 계산되어 있다.

MRL 계산에 사용된 방법은 EPA의 RfD 방법의 변형이다. 주된 변형은 10 이라는 불확실인자가 과학적 판단근거에 의해서 1 또는 3으로 낮아지는 것이다. 이들 불확실인자는 인간 다양성, 종간 다양성, NOAEL 대신 LOAEL 사용에 대해서 적용된다. RfD의 경우에서와 같이, MRL을 구하기 위해 NOAEL과 LOAEL를 불확실인자들의 곱으로 나눈다.

또한 위해성 평가는 화학물질에 대한 급성 또는 단기노출에 대한 허용노출수준(permissible exposure levels)을 계산하기 위하여 수행된다. 식수에 포함되어있는 화학물질에 대한 건강자문서(Health Advisories : HAS)가 구해져 있다. HAs는 하루, 10일, 장기 그리고 평생동안에 대한 허용인체노출이다. HAs를 계산하는데 사용되는 방법은 불확실인자를 이용하여 RfD

값을 결정하는 방법과 비슷하다. HA에 적합한 기간을 가진 독성연구로부터 얻어진 자료가 계속적으로 개발되고 있다.

직업노출(occupational exposure)에 대해서는, 허용노출수준(Permissible Exposure Levels, PELs), 역치제한값(Threshold Limit Values, TLVs), NOISH 권고노출수준(NIOSH Recommended Exposure Levels, RELs)등이 개발되었다. 이들은 작업장에서 매일 반복된 노출로부터 유해적인 건강작용을 생산하지 않는 용량수준을 나타낸다. 값을 유도해내기 위해 사용된 방법들은 개념적으로 동일하다. PELs, TLVs, RELs을 유도하기 위해 안전인자들이 사용되었다.

동물용량은 반드시 동일한 인체용량으로 전환되어야 한다. **인체동등용량**(human dose equivalent)은 다른 종들도 체중 혹은 체표면적 단위당 물질의 작용에 대한 민감도가 동일하다는 가정을 근거로 한다.

역사적으로 FDA는 인체동등용량을 계산하기 위하여 동물에 대한 인간의 체중비율을 사용하였다. EPA에서는 인체동등용량을 계산하기 위하여 동물에 대한 인간의 표면적비율을 사용해왔다. 동물용량은 동물 체중에 대한 인간 체중비에 2/3승(체중을 표면적으로 전환하기 위해)한 값이 된다. FDA와 EPA는 앞으로 인체동등용량을 계산하기 위하여 체중에 3/4 승한 값을 사용하기로 동의하였다.

위해성 평가의 마지막 단계는 오염원에 대한 허용노출을 수단으로 위해성을 표현하는 것이다. 위해성은 인간이 접하는 지역의 환경 속에 있는 물질의 농도로 표현된다. 예를 들면, 공기에 있어서 단위위해성(unit risk)은 mg/m^3 당 위해성이며, 반면에 식수에서는 mg/L 당 위해성이 된다.

발암원에 대하여, 매체위해성평가(media risk estimates)는 발암기울기 인자들을 70 kg(남성평균체중)으로 나누고 20 m^3/day(성인평균흡입률) 또는 2 liters/day(성인의 평균식수소비량)을 곱하여 계산되어진다.

1.6.4 노출평가

노출평가(Exposure assessment)는 위해성 평가의 핵심 사항이다. 왜냐하면 노출이 없다면 비록 가장 독성이 강한 화학물질이라도 위협이 되지 못한다. 모든 잠재적인 노출경로들이 주의 깊게 고려되어진다. 오염물질의 방출, 환경 내 그들의 이동과 운명 그리고 노출된 모집단이 분석되어진다.

노출평가는 다음의 3 가지 과정을 포함한다.

○ 정해진 노출의 특성화(예; 점원 point source)
○ 노출경로의 확인(예; 지하수)
○ 노출의 정량화(예; μg/L water)

노출평가에서의 주요 변수들은 :

○ 노출 모집단(일반 국민 혹은 선택된 집단)
○ 물질 유형(의약품, 직업화학물질 또는 환경공해물질)
○ 단일물질 또는 혼합물질
○ 노출기간(짧음, 간헐적 또는 장기적)
○ 경로와 매체(소화, 흡입, 피부노출)

모든 가능한 노출형태가 이들 변수로 인해 나타날 수 있는 위험성과 독성을 평가하기 위해서 고려되어진다.

노출평가자는 처음에 물리적 환경과 잠재적으로 노출된 집단을 살펴본다. 물리적 환경은 기후, 초목, 토양형태, 지하수, 지표수를 포함할 것이다. 오염원으로부터 이동한 화학물질에 노출될 수 있는 모집단도 또한 고려되어진다.

소집단은 더 높은 수준의 노출 혹은 그들의 증가된 민감도(유아, 노인, 임산부, 만성질환자)로 인하여 위해성이 더 크질 것이다

오염물질은 오염원으로부터 멀리 이송되어질 수 있다. 그들은 물리적, 화학적, 생물학적으로 변형되어질 수 있다. 그들은 또한 다양한 매체에

축적되어진다. 이러한 화학물질의 운명에 대한 평가는 다음을 포함한 많은 인자들에 대한 지식을 요구한다. :

○ 평형상태에서 유기탄소와 물의 분배(*Koc*)
○ 토양과 물 사이의 화학물질 분배(*Kd*)
○ 공기와 물 사이의 분배(헨리의 법칙 상수, Henry's Law Constant)
○ 용해도 상수들(solubility constants)
○ 증기압
○ 물과 옥탄올 사이의 분배(*Kow*)
○ 생물농축 인자들(bioconcentration factors)

이들 인자는 중요한 노출경로를 결정하기 위한 오염물질의 방출, 경로, 공급원에 대한 자료와 통합되어진다.

노출경로는 다음을 포함한다. :

○ 지하수
○ 지표수
○ 공기
○ 토양
○ 식품
○ 모유

종종 노출에 대한 실질적인 측정법이 얻어질 수 없기 때문에 노출모델이 이용된다. 예를 들면, 공기의 정성 연구에서 화학물질 방사와 공기 분산 모델이 바람이 부는 방향의 거주자에 대한 공기농도를 예측하기 위해 사용된다. 현재는 아래쪽에 있는 거주지역의 우물이 오염징후를 나타내지 않지만, 앞으로 지하수에서 있는 화학물질들이 우물로 이동하여 오염될 수도 있다. 이러한 상황에서는, 지하수 이동 모델이 잠재적으로 화학물질이 우물에 도달될 때를 평가할 수 있을 것이다.

1.6.5 위해성 판정

위해성 평가 과정의 마지막 단계는 노출 모집단에 있어서 작용의 발생빈도와 심각성에 대한 예측을 포함한다. 유해성 확인과 노출 평가로부터 도출된 결론들은 유사한 상황 하에 노출된 사람에게 발생할 것 같은 작용의 가능성을 산출하기 위해서 통합되어야 하는 것이다.

대부분의 위해성 평가는 주요한 불확실성을 포함하기 때문에, 위해성 특성화에 있어서 생물학적, 통계학적 불확실성이 기술되어지는 것이 중요하다. 이러한 평가는 위해성 평가 과정에서 어떤 구성요소가 가장 큰 불확실성을 포함하고 있는가를 확인하여야 한다.

화학물질과 관련된 잠재적인 인체발암 위해성은 일생 동안 암으로 진행되는 증가된 가능성으로 표현되어진다. 예를 들면, 10^{-6} 증가된 발암 위해성은 암으로 발전할 일생의 위해성이 1/1,000,000 증가한다는 것을 나타낸다. 발암성의 경우, 일생에 걸친 개인의 암으로의 발전 가능성은 만성일일섭취량(chronic daily intake, mg/kg-day, 평균 70년)에 의한 물질에 대한 암기울기인자를 곱함으로써 계산되어진다.

비발암작용에 대하여, 노출수준은 비슷한 노출기간에서 유래된 ADI, RfD, MRL로 비교되어질 수 있다. 급성, 중간, 만성의 3 가지 노출기간이 고려된다. 인간의 경우, 급성작용은 몇일에서 몇 주 이내에 발생하는 것으로, 중간작용은 몇 주에서 일 년 사이에 일어난 증거로, 만성작용은 일년 이상에서 명백하게 나타나는 것으로 간주된다.

위해성 폐기물 저장소와 같은 몇 몇 복잡한 위해성 평가의 경우, 위해성 특성화는 반드시 복합 화학물질 노출과 복합 노출 경로를 고려해야 한다. 동시의 **여러 화학물질에 대한 노출**은 아역치수준(subthreshold level)에서 각각 단순한 손상의 합에 의한 유해작용을 종종 일으킬 수 있다.

용량첨가의 가정은 물질이 동일한 기전에 의해 같은 독성작용을 유발할 경우에 가장 수용할 만하다. 얻을 수만 있다면, 작용기전 및 화학적 상호작용에 대한 정보는 고려되어야 하고 더욱 과학적인 위해성 평가를 이끌어

내는데 유용해질 것이다.

각 개인은 한 가지 이상의 노출경로에 의해 물질에 노출된다(예; 오염된 식수의 음용, 오염된 먼지의 흡입). 이러한 상황에서 전체 노출은 대개는 모든 경로의 노출의 합과 동일할 것이다.

요 약

위해성 평가는 오염물질 또는 의약품에 대한 노출이 야기하는 잠재적인 유해를 결정하는데 사용된다. **유해성**은 유해작용을 야기하는 물질의 능력이다. **위해성**은 특정 **노출** 조건하에서 발생할 유해성에 대한 가능성이다. **위해성 평가**는 유해성과 노출이 평가되고, 위해성이 결정되는 것에 의한 과정이다. 공중보건공무원은 따라서 위해성을 고려하고 국민을 보호할 가장 적절한 행동을 선택한다. 이 마지막 과정이 **위해성 관리**로 알려져 있다.

위해성 평가 과정은 4가지 주요 단계들로 구성되어 있다. **유해성 확인**은 독성을 일으킬 수 있는 생체이물의 잠재성을 평가하는 것이다. **용량-반응 평가**는 용량과 유해효과의 발생률 사이의 관계를 특성화시키는 것이다. **노출평가**는 노출의 강도, 빈도, 기간을 평가하는 것이다. **위해성 판정**은 다양한 노출 형태 하에서 건강작용의 발생률을 평가하는 것이다.

위해성 평가를 위한 과정들은 일반적으로 발암작용과 비발암작용에 대해서 차이가 난다. 발암물질의 경우 어떤 용량에서도 작용이 결과로 나타나는 반면에 비발암물질들은 오로지 독성작용이 역치용량수준 이상에서만 나타난다. 발암평가는 저용량 수준에서 위해성을 결정하기 위한 수학적 모델을 활용한다. 비발암작용은 용량역치 및 안전영역을 제공하기 위해 사용되는 안전 또는 불확실인자들이 고려되어진다.

역사적으로 **일일섭취허용량**(ADI)은 비발암작용을 근거로 한 인체에 대한 만성 허용노출수준을 계산하기 위해 사용되어왔다. ADI는 일생 동안 개인이 매일 노출될 수 있는 화학물질의 량이다. EPA와 ATSDR은 ADIs와 유사한 개념의 비발암종말점에 대한 **기준용량** 혹은 **최소위해수준**을 계산한다.

동물용량은 반드시 신체크기와 생리학적인 차이를 설명할 수 있도록 **인체동등용량**으로 전환되어야 한다. 역사적으로 FDA는 단순한 체중비율을 사용한 반면, EPA는 인체동등용량을 계산하기 위해 표면적비를 사용하였다. 양측은 앞으로 인체동등용량을 계산하기 위해 체중비율을 3/4 승하는 것을 사용하는데 동의하였다.

연습문제

문1. 위해성의 정의는?

1) 특수한 장기 또는 시스템에 유해한 작용을 유발하는 물질의 능력
2) 특수한 노출수준에서 일어날 유해성의 가능성
3) 정책 변경에 힘을 싣고 최적의 규제행동을 선택하는 것

위해성 평가란 제한된 노출수준에서 발생할 유해작용의 통계학적 유도된 가능성의 결과이다.

문2. 위해성 평가 과정에서, 유해성 확인 단계는 다음 기능 중 어느 것을 수행하기 위한 것인가?

1) 노출집단에서 부작용의 발생빈도와 용량간의 관계를 특성화시키는 것
2) 물질에 대한 인체노출의 기간, 강도, 및 빈도를 측정 또는 평가하는 것
3) 물질의 본질적인 유해 독성작용을 특성화하는 것.

유해성 확인은 국립과학원에서 정의에 의한 위해성 평가 과정에서 첫 번째 단계이다.

문3. 유해성 확인 단계에서 주된 유해성을 확인하기 위해서 어떤 자료가 가장 바람직한가?

1) 동물 생물학시험 자료
2) 세포 및 생화학적 연구로부터 얻어진 보충자료
3) 인체역학자료

인체자료는 유해성 확인단계에서 주된 유해성을 확인하기 위한 가장 바람직한 것이며 이는 독성작용에 있어서 종간에 차이가 존재하기 때문에 가장 높은 순위가 주어진다. 불행히도 인체역학자료가 쉽게 얻어지지 않는다.

문4. 구조-활성 관계는 위해성 평가에서 다음 중 어떤 가치를 가지는가?

1) 가능한 독성을 예측하기 위해 종종 사용될 수 있다.
2) 화학물질의 대사작용에 대한 세포학적 연구를 디자인하는데 사용된다.

3) 화학적 활성과 생화학적 구조의 실제 실험에 의한 DNA 손상을 확인할 수 있다.

위해성 평가에서 구조-활성 관계는 가능한 독성을 예견하기 위해 종종 사용될 수 있다는 점에서 가치를 가진다. 화학물질에 대한 실제 실험자료가 없을 경우, 그들의 잠재적 독성은 종종 독성이 확인된 화학물질의 구조와 비교함으로써 종종 예측되어 질 수 있다.

문5. 다음 중 위해성 평가를 수행하기 위해 이용하는 과정의 형태를 결정하는 주된 독성작용은?

1) 실험동물에 있어서 치사량
2) 어떤 화학물질이 발암물질이라는 증거.
3) 눈 염증을 야기하는 화학물질의 능력

위해성 평가를 수행하기 위해 이용되는 과정을 결정하는 주된 독성작용은 그 화학물질이 발암물질이라는 증거이다. 발암물질에 대한 위해성 평가는 비발암물질의 것과는 아주 차이가 난다. 발암물질 작용은 비역치작용을 보여주며, 비발암작용은 용량역치를 가지는 것으로 간주된다.

문6. EPA의 "인체발암추정물질(Probable Human Carcinogen)"로 명시된 물질은 다음 중 어느 기준을 충족시키는 물질들을 의미하는가?

1) 인체 발암에 대한 불충분한 증거와 동물 발암에 관한 충분한 증거
2) 동물 발암의 제한된 증거
3) 노출과 암과의 원인관계에 대한 충분한 인체 증거

인체 불충분한 증거란 만족할 만한 역학적 연구가 존재하지 않는다는 것을 의미한다. 동물에서 충분한 증거(*하나의 이상의 종 또는 연구에서 양성실험결과가 나타남*)를 가진다면, 그 물질은 인체발암가능물질(Possible Human Carcinogen)로 간주될 수 있다.

문7. EPA에서 사용하는 주된 발암성 평가 모델은?

1) Probit model
2) Multi hit model
3) Linearized multistage model

EPA에서 사용하는 주된 발암성 평가모델은 선형 복수단계 모델(lineraized multistage model)로 알려져 있다. 이것은 매우 보수적인 모델로서 동물 실험 혹은 인체역학연구에서 암을 생성하는 최소용량의 상한신뢰수준으로부터 제로용량역치를 가지는 직선적 외삽으로 추측한다.

문8. 일일섭취허용량(ADI)은 다음 중 어느 과정에 의해 계산되는가?

1) 무해용량(NOAEL)을 안전계수(safety factors)로 나눈다.
2) 최소유해용량(LOAEL)으로부터 제로절편까지 선형외삽 한다
3) RfD에 수정계수(modifying factor)를 곱한다.

일일섭취허용량은 동물 혹은 인체연구에서 독성을 야기하지 않는 최고용량*(NOAEL)*에 안전인자들*(자료의 불확실성에 대한 수치)*을 적용함으로서 결정된다.

∴ ADI*(인체용량)* = NOAEL*(실험용량)* / Safety Factors

문9. 다음 항목 중 최소위해수준(MRLs)을 가장 잘 기술하는 것은?

1) MRLs을 계산하는데 사용되는 방법은 불확실인자들이 10 보다 낮아진다는 점을 제외하고는 RfD를 구하는 방법과 유사하다.
2) 피부노출을 위한 MRLs는 무해용량에 피부통과치를 곱하여 계산한다.
3) MRL은 최소노출용량에 발암기울기인자를 곱하여 계산한다.

MRLs을 위한 계산방법은 불확실인자들이 10보다 낮아진다는 점을 제외하고는 RfD를 구하는 방법과 유사하다. ATSDR은 인간의 다양성, 종간의 다양성 및 NOAEL 대신에 LOAEL을 사용할 경우에 대하여 불확실인자 1, 3 또는 10 을 적용한다.

문10. 위해성 평가를 위하여, 동물용량을 인체동등용량으로 변환하는 것이 필수적이다. 이와 관련된 변환과정은 다음과 어느 것으로 이루어지는가?

1) 동물용량 x 동물체중/인간체중
2) 동물용량 X (동물체중/인간체중)$^{2/3}$
3) 동물용량 X (동물체중/인간체중)$^{3/4}$

동물용량은 신체크기와 생리학적 차이를 설명하기 위해 인체동등용량으로 환산해야 하는데 현재 이러한 전환방식은 동물용량에 (동물체중/인간체중)$^{3/4}$을 곱하여 계산한다. 역사적으로 FDA에서는 단순한 체중비율을 사용한 반면, EPA에서는 인체동등용량계산하기 위해 체표면적비율을 사용하였다. 최근 양측은 인체동등용량을 계산하기 위해(체중비)$^{3/4}$을 사용하기로 동의하였다.

문11. 다음 중 노출평가의 주요 일면은?

1) 노출량의 결정은 허용가능위해수준에 따르기 위하여 반드시 감소되어야 한다.
2) 노출경로의 확인
3) 체내에 대사 되는 물질의 양을 측정

노출평가의 주요 일면은 노출경로를 확인하는 것이다. 환경 및 노출집단에서 오염물질의 방출, 이동 및 운명뿐만 아니라 모든 잠재적인 노출경로가 조심스럽게 고려되어야 한다.

문12. 환경매체에서 물질의 이동을 예측하는데 사용되는 주된 방법은?

1) 환경매체 내 다양한 지점에서 공기 및 수질오염물질에 대한 실제적인 측정
2) 노출모델의 이용
3) 방사선추적물질을 오염물질에 부착시키고, 환경매체 내 다양한 시간과 지점에서 방사선을 측정하는 것

환경매체에서 물질의 이동을 예측하는데 사용되는 주된 방법은 노출모델이다. 환경 내 화학물질 노출을 실제로 측정하는 것은 종종 불가능하

기 때문에 노출모델이 이용되고 있다. 이러한 모델들은 현재 오염되지 않은 장소에 대한 오염원의 미래의 이동을 예측할 수 있다.

문13. 다음 중 용량-반응 평가와 노출평가들이 특정 모집단에 대한 위해성을 예측하기 위해서 통합되는 과정을 무엇이라 하는가?

1) 위해성 관리
2) 유해성 확인
3) 위해성 판정

위해성 판정은 용량-반응평가와 노출평가들이 특이집단에 대한 위해성을 예측하기 위해 통합되는 과정이다. 이것은 위해성 평가에서 마지막 단계이며, 노출모집단에 있어서 작용의 발생빈도 및 독성의 심각성에 대한 예측을 포함한다.

문14. 다음 중 $2.0x10^{-6}$의 증가된 발암위해성에 대한 의미는?

1) 화학물질에 대한 노출로 인해 100만 명 중 2 명이 일생동안 특정형태의 암으로 발전 될 가능성이 있음
2) 수행된 발암위해성평가에 의해서 생체이물이 년간 200명의 사람에게서 암을 유발시키는 것으로 봄
3) 만약 연속적으로 전 생애에 걸쳐 화학물질에 연속 노출되었을 경우, 200만 명이 암으로 발전할 가능성

$2.0x10^{-6}$의 증가된 발암위해성을 가진다는 것은 화학물질에 대한 노출로 인해 100만 명 중 2 명이 일생동안 특정형태의 암으로 발전 될 가능성이 있음을 의미한다. 오랜 기간 동안, 100만 명 중 1 명에 대한 수용위해성수준(acceptable risk level)이 FDA와 EPA에서 사용되어져 왔다.

1.7 노출기준 및 지침

1.7.1 노출기준 및 지침

노출기준 및 지침(Exposure Standards and Guidelines)은 정부가 심각한 건강문제를 일으키는 유해물질과 작용으로부터 국민을 보호하기 위하여 개발되고 있다. 화학물질의 독성작용으로부터 보호하는 것과 관련되어 있는 기준 및 지침이 잇따라야 한다.

노출기준과 지침은 위해성 관리의 결과물이다. 위해성 평가는 규제기관에 노출환경에서 잠재적으로 피해를 받을 수 있는 사람의 수치를 제공한다. 그 후 규제기관은 위해성으로 부터 국민을 보호할 수 있는 노출 기준과 지침을 제시한다.

노출기준 및 지침은 보통 다양한 매체*(식품, 소비재, 물 및 공기와 같은)*에 대하여 초과되지 않는 수치적인 노출수준을 제공한다. 궁극적으로, 이러한 기준은 노출을 감소시키는 예방수단*(표지, 특수환기, 보호옷감 및 장비 그리고 의학적 모니터링 같은)*이 될 것이다.

노출기준 및 지침은 2개의 형태이다. :

구분	내용
기준 Standards	국회 또는 행정지시의 결과에 따라 제기된 법적인 수용노출수준 또는 통제사항이 존재한다. 형식적인 규칙제정의 결과로 생성되어지고, 법적 강제력이 있다. 위반자는 벌금, 투옥 등을 포함한 형벌을 받게된다.
지침 Guidelines	자발적이며 법적 강제력이 없는 권고최대노출수준이 존재한다. 이러한 지침서는 규제 및 비규제기관에 의해 또는 몇 몇 전문단체에 의해 개발되어 진다.

권한을 가진 연방 및 주 정부 규제기관들이 허용노출기준 및 지침을 발행한다. 이들은 다음의 범주를 포함한다. :

○ 소비재 노출기준 및 지침
(Consumer Product Exposure Standard and Guidelines)
○ 환경 노출기준 및 지침(Environmental Exposure Standard and Guidelines)
○ 직업 노출기준 및 지침(Occupational Exposure Standard and Guidelines)

1.7.2 소비재 노출기준/지침

의약품의 제조는 판매되기 이전에 형식적인 FDA의 승인이 요구된다. 사람에게 사용될 약품은 반드시 **신약신청**(new drug application: NDA) 양식의 일부로서 독성용량수준을 결정하기 위한 인체시험*(동물실험 부가)* 이 수행되어져야 한다.

NDA는 다음 사항을 포함하여 약품의 효율성과 안전성에 관한 모든 측면을 망라하고 있다. :

○ 약물동태 및 약리작용(pharmacokinetics and pharmacological effects)
○ 대사와 작용기전(metabolism and mechanism of action)
○ 약물관련 위해성(associated risks of the drug)
○ 집중사용 및 그들의 유효성(intended uses and their effectiveness)
○ 유익성-위험성 관계(benefit-risk relationship)
○ 의사에게 제공되는 패키지 삽입물에 대한 정보(basis for package inserts supplied to physicians)

FDA는 의약품에 대한 노출기준을 공포하지는 않는다. 대신에 NDA는 의약품의 과다노출시 나타나는 작용에 대한 경고 및 사용법이 포함되어야지 승인을 해준다. 제조업자들은 의약품의 구매자 또는 사용자들뿐만 아니라 의약품을 처방하는 의사에게 이러한 정보를 제공하기를 요구받고 있다. 의약품의 유해부작용에 대한 정보를 제시하는 3 가지 주된 방법이 있다. :

○ 승인된 용법, 권고용량, 과다노출 작용에 대한 설명을 용기에 표기하거나 삽입함
○ PDR(Physicians' Desk Reference)에 정보 출간
○ 직접적인 우편발송 및 의학잡지의 발간을 통한 의사들에게 정보 보급

포장 라벨 및 PDR은 다음과 같은 의약품과 관계된 정보를 포함한다. :

○ 해설(description)
○ 임상약학(clinical pharmacology)
○ 지시 및 용법(indication and usage)

○ 금기사항(contraindication)
○ 경고(warnings)
○ 예방조치(precautions)
○ 부작용(adverse reaction)
○ 상호작용(interactions)
○ 과량복용(overdosage)
○ 제형(available forms)
○ 용량 및 투여(dose and administration)

FDA는 식품첨가물의 승인에 대해서도 책임을 지니고 있다. 기준은 직접 식품첨가물인지 간접 식품첨가물인지에 따라서 차이가 난다. **직접 식품첨가물**(Direct food additives)은 기능상의 목적으로 식품에 의도적으로 첨가한다. 직접 식품첨가물의 예는 가공보조제, 결합제, 보존료, 착향료, 부형제 그리고 영양보충제가 있다. 승인은 일반적으로 식품제품의 최대허용농도(예; 0.05%) 내이면 이루어진다.

간접 식품첨가물(Indirect food additives)은 의도적으로 식품에 첨가되지 않고 또한 식품의 자연적인 구성성분도 아니다. 이는 생산, 공정, 포장 및 저장과정 중의 환경오염으로 인해 제품의 구성성분이 되는 것이다. 간접 식품첨가물 예는 가축에게 투여된 항생제, 식품 생산 또는 제조과정 후에 잔류하고 있는 농약, 포장재로부터 식품으로 이동되는 화학물질 등이다. 노출기준은 식품에서 이러한 물질들에 대한 최대허용농도를 제시한다.

신규 직접 식품첨가물(new direct food additives)은 반드시 식품에 사용되도록 허가를 받기 이전에 FDA의 과학자들에 의해서 엄격하게 검토받아야 된다. 직접 식품첨가물 제조업자들은 반드시 특정 사용법과 일치된 식품첨가물의 안전성에 대한 증거를 제시해야 한다. 안전성 평가는 독성실험에 의해 수행되어지고 위해성 평가과정은 ADI를 계산함으로서 미리 토의되어진다. 의약품 실험과 달리, 실제 모든 독성평가는 실험동물 실험을 통하여 수행된다.

1958년, "식품·의약품 및 화장품시행령(Food, Drug and Cosmetic Act,

FDCA)”의 개정법안에 따라서 FDA는 모든 신규식품첨가물에 대하여 승인을 요구한다. 그 당시의 법안은 모든 식품첨가물을 **일반적으로 안전한 것으로 간주**(generally recognized as safe, GRAS) 하였고 개발된 노출 기준도 없었다. 최근에 많은 GRAS 물질들이 재평가되고 있으며, 최대허용수준이 제정되고 있다.

FDA GRAS 물질의 재평가 과정은 식품제품 내 GRAS 물질수준을 근거한 특정 독성시험의 수행을 요구하고 있다. 예를 들어 만약 최소농도수준이면 즉, 식품제품에 사용되는 첨가물이 0.05 ppm 이면 이들 화합물에 대하여는 단지 단기간(몇 주)의 시험이 요구된다. 반대로 사용된 식품첨가물이 1.0 ppm 이상이면 반드시 발암성, 만성독성, 생식독성, 발생독성 그리고 돌이변이성 시험이 수행되어야 한다.

1958년 FDA의 FDCA 법령개정안은 **딜라니 조항**(Delaney Clause)로 알려져 있다. 이 조항은 사람이나 동물에 암을 유발하는 것으로 보이는 어떠한 물질도 식품에 첨가하는 것을 금지하고 있다. 즉 용량수준 및 기전을 고려하여 동물실험에서 하나라도 양성결과가 있을 경우, 그 물질의 사용은 충분히 금지 가능하다는 내용이다. 이 경우, 허용노출수준은 영(zero)이다.

소비재 노출기준은 **소비재안전위원회**(consumer product and safety commission, CPSC)의 **유해물질 및 물품**에 대하여 개발되어 왔다. “연방위해물질시행령(Federal Hazardous Substance Act)”하에서 이들은 살충제, 의약품, 식품, 화장품, 연료 방사능 물질 아닌 물질에 대하여 책임을 지고 있다. CPSC는 유독하고 부식성이 강하고 위해하고 자극성이 강한 물질에 경고표지를 요구한다. 고독성 물질(Highly toxic substance)은 **위험**(DANGER)이라는 표지를, 덜 유독한 물질에는 **경고**(WARNING), **주의**(CAUTION)라는 표지를 붙이게 된다.

고독성(Highly toxic)에 대한 근거는 랫드에 대해 50 mg의 경구투여, 200 ppm/h의 흡입 그리고 토끼에 대하여 200 mg/kg/day의 표피용량(dermal dose)에 있어서 치사이다. **부식성**(corrosive)을 가진 물질의 경우

피부와 눈에 가시적이고 비가역적인 손상이 일어난다. 만약 24시간 내의 가역적인 손상이 생기면 이는 **자극성**(irritant) 물질로 분류된다. 표준화된 민감화시험에서 나타나는 면역반응으로 **민감화물질**(sensitizer)을 구분한다.

1.7.3 환경 노출기준/지침

환경보호청(Environmental Protection Agency, EPA)에서는 노출기준의 결정과 강화를 요구하는 몇 가지 법들을 담당하고 있다. 또한, 그들은 선택된 환경오염물질들에 대한 권고노출지침을 제정하는 권한도 가지고 있다.

EPA는 다음 사항에 대한 노출기준의 개발을 담당하고 있다.

○ 농약(pesticides)
○ 수질 오염물질(water pollutants)
○ 대기 오염물질(air pollutants)
○ 유해성 폐기물(hazardous wastes)

농약은 “연방 살충제, 진균제 및 살서제 시행령(Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenricide Act, FIFRA)”에 의해서 EPA에 등록되기까지는 시판되어질 수 없다. 농약은 등록이 되기 위해서 집중적인 독성시험과 화학분석 그리고 환경운명시험(environmental fate tests)을 거쳐야만 한다.

독성이 보증된 경우에 농약은 제한적으로 사용되도록 승인되어질 수 있다. 농약의 주된 노출기준은 **사용식품에 대한 농약허용량**(the pesticide tolerance for food use)이다. 이 기준은 비가공식품(raw food products)에 대한 농약허용량을 특정하고 있다(예, 옥수수에 대한 클로르피리포스(chlorpyrifos)의 허용량).

수질오염물질은 “안전한식수시행령(Safe Dringking Water Act, SDWA)”과 “맑은물시행령(the Clean Water Act, CWA)”, 두 가지 법에 의해 규제되고 있다. EPA에서는 SDWA에 따라서 위해성 평가를 수행하고, 식수에 있어서 화학물질의 **최대오염수준**(maximum contaminant levels, **MCLs**)을 발표한다. MCLs은 허용 가능한 노출정도이며, 만약 초

과되면 오염정도를 감소시키기 위한 즉각적인 수질처리가 요구된다. 예를 들어, 트리클로로에틸렌(trichloroethylene)의 MCLs은 물 1 리터(L) 당 0.005 mg 이다.

MCLs 제정과 더불어 EPA에서는 식수오염에 대한 권고노출지침을 제시할 수 있다. **최대오염수준목표치**(maximum contaminant level goals, **MCLGs**)는 식수에 있어서 오염원의 장기간 노출에 대한 잠정절차(interim procedure)로서 권고되어진다. 일반적으로, 발암성 화학물질(carcinogenic chemical)에 대해서는 노출이 허용될 수 없다. MCL가 발표될 때, MCL에 대하여 발암위해성 평가를 근거한 허용노출수준이 제시된다. 예를 들어, 클로르단(chlordane)에 대한 MCLG는 0 mg/L인 반면에 MCL은 0.002 mg/L 이다.

EPA는 식수오염에 대한 자발적노출지침(voluntary exposure guidelines)으로서 **건강자문서**(health advisories, HAs)를 제시하고 있다. HAs는 **1일**, **10일**, **장기간** 또는 **일생**의 노출기간에 대한 노출한계(exposure limits)를 제공하고 있다. 이것은 단지 비발암위해성만을 포함하고 있다. HAs 유도하는데 사용되는 공식은 HAs가 장기노출뿐만 아니라 단기노출을 포함하고 있다는 점에서 ADI 또는 RfD에서 사용되는 것과 차이가 난다. 첨가하면, 인간체중과 식수소비량이 이 식에 포함되어 있다. HA에 대한 기본공식은*(in mg/L)* 다음과 같다. :

$$HA = \frac{(NOAEL\ or\ LOAEL) \times 체중(body\ weight)}{식수소비량(water\ consumption) \times UF}$$

체중 = 어린이 10 kg ; 성인 70 kg
식수소비량 = 어린이 1L/1일 ; 성인 2L/1일
UF = 불확실인자(uncertainty factor)

HA 평가(HA assessments)를 위해 사용되는 독성연구 기간과 노출경로*(경구)*는 반드시 HAs에 적용되는 인체노출에 대하여 확인되어져야 한다. 예를 들면, 10일 HA(10-day HA)에서 유래한 NOAEL 또는 LOAEL 값은 대략 10일 기간의 동물독성연구*(일상적으로 7-14일 독성연구)*로부터 얻어진 것이어야 한다.

장기 HA(long-term HA)는 사람이 7년간 오염된 물을 마실 경우에 적용된다(인간수명 70년의 10%). 90일은 랫드에 대한 기대수명의 약 10%에 해당하기 때문에, 랫드의 90일 아만성시험이 장기간 HA 평가(long-term assessment)를 이끌어 내는데 적합하다.

일생 HA(life-time HA, 식수내 독성물질에 평생동안 노출됨을 의미) 또한 비발암성물질에 대해서 결정되어진다. 이 과정은 성인체중(*70 kg*)과 2 L/일의 식수소비량으로 조절한 RfD 위해성 평가(RfD risk assessment)를 사용한다.

식수기준과 더불어, EPA는 "맑은물시행령(CWA)"을 담당 기관으로서 지하수의 오염조절을 위한 노출지침을 발표하고 있다. 그 목적은 음용보다는 낚시나 수영을 위한 맑은 물을 제공하는 것이며 오염물질의 떠다니는 지표수로의 유입을 조절하는 방안을 제공하고 있다. 지하수를 보호하기 위한 권고안은 **환경수질기준**(ambient water quality criteria)으로 알려져 있다.

환경수질기준은 주변환경으로 흘러 들어가는 지점에서 오염원을 조절하고자 한다. 이러한 기준들은 식수기준 보다는 덜 제한적일 수 있지만, 대개 동일한 수치 값을 가진다. 예를 들면, 납의 MCL(*식수에 대해*)과 환경수질기준(*지하수에 대해*)은 동일하다*(물 1L 당 0.05 mg)*.

대기배출기준(Air emission standards)이 "맑은대기시행령(the Clean Air Act, CAA)"에 의해 EPA에서 발표되고 있다. CAA는 대기오염에 관한 **국립대기질기준**(national ambient air quality standards, **NAAQS**)을 발표하도록 하고 있다. 두 가지 형태의 NAAQS가 존재한다. 주된 NAAQS는 인간 건강에 관한 사항을 포함하고 있는 반면에 부차적인 NAAQS는 공공복지(곡물, 동물, 건축물 같은)에 관한 사항을 포함하고 있다.

다음과 같은 주요 대기오염물질에 대하여 NAAQS가 제정되어 왔다. : 일산화탄소, 황산화물, 질소산화물, 오존, 탄화수소류, 입자류, 그리고 납. 대기배출이 NAAQS 수준을 초과하면, 오염원 배출기업에서는 허용가능수준까지 배출량을 감소시키기 위하여 반드시 통제측정(control measure)을 수행하여야 한다.

유해성폐기물(Hazardous wastes)은 "원천보존 및 복원시행령(Resource Conservation and Recovery Act, ACRA)"과 일반적으로 대규모 기금으로 알려져 있는 "포괄적 환경반응, 보상 및 의무시행령(the Comprehensive Environmental Response, Compensation and Liability Act, CERCLA)"에 의해서 규제되어진다. ACRA는 산업화 과정 중 생성되는 유해성 화학폐기물, 의료폐기물 그리고 지하저장 탱크들을 규제한다.

CERCLA의 주목적은 유해성폐기물 처리장소를 청소하는 것이다. EPA는 **보고량**(Reportable Quantities, **RQs**)으로 알려진 기준을 제정해오고 있다. 기업들은 RQ를 초과하는 어떤 화학물의 방출에 대해서 반드시 EPA에 보고를 해야 한다. 대부분의 유해성 물질에 대한 RQ는 1 파운드이다.

ATSDR에서는 비발암독성작용에 대한 **최소위해수준**(Minimal Risk Levels, **MRLs**)을 계산한다. MRLs는 특정기간 이상 노출되었을 경우에도 식별할 수 있는 부작용의 위험성이 나타나지 않는 일일인체노출(daily human exposure)에 대한 계산 값이다. MRLs는 흡입 또는 경구의 경로를 통한 급성(*14일 또는 미만*), 중간(*15-364일*), 그리고 만성(*365일 또는 이상*)노출에 대하여 제시되어 있다.

1.7.4 작업장 노출기준/지침

작업장에서의 노출에 대한 법적인 기준은 직업안전보건청(OSHA)에 의해 제정되어 진다. 이들 기준은 **허용노출제한**(Permissible Exposure Limits, **PELs**)으로 알려져 있다. 대부분의 OSHA PELs는 하루 8시간(8-hrs day), 주당 40시간(40-hrs week)에 걸친 허용 노출 제한 평균을 가지는 공기 중의 물질들에 대한 것이다. 이는 **시간-체중-평균**(Time-Weighted Average, **TWA**) **PEL**이라고 알려져 있다. 유해작용은 TWA PEL에서 반복 노출시 관측되지 않아야 한다.

OSHA는 또한 **단기노출제한**(Short Term Exposure Limit, **STELs**) **PELs**, **상한제한**(Ceiling Limit) **PELs**, 그리고 **피부지정**(skin designation)을 내포하는 PELs에 대해 발표하고 있다. PEL-STELs란 작업자가 유해작용의 고통 없이 15분간 노출되어 질 수 있는 공기 중 물질의 농도한계이

다. 15분-STEL은 대개 8시간의 TWA 노출수준보다 더 높다. 예를 들면 트리클로르에틸렌(trichloroethylene)의 PEL-STEL은 200 ppm 인 반면 PEL-TWA는 50 ppm이다.

Ceiling Limit PELs란 절대로 초과되어서는 안 되는 공기 중 물질의 농도 한계이다. **Skin designation**은 물질이 쉽게 피부, 눈 또는 점막을 통해 흡수될 수 있다는 것을 제시하며 작업자가 물질을 흡입함으로써 받아들이는 용량에 상당히 기여한다.

이론적으로, 직업물질은 TWA, STEL, Ceiling Limit 그리고 skin designation와 같은 PELs을 가진다. 그러나 이는 극히 드물다. 보통은 OSHA에 의해 규제되는 물질은 TWA으로서의 PEL만을 가지고 있다. OSHA에 의해 규제되는 물질의 약 20%가 PEL-STELs를 가지고 있으며, 약 10%만이 skin notations를 가지고 있다. 몇 가지 경우에만, 물질이 PEL-TWA가 아닌 PEL-Ceiling을 가지고 있다.

OSHA 기준 완성 프로그램(The OSHA Standards Completion Program)에 의해 개발된 직업노출지침을 "**삶과 건강에 대한 즉각적인 위험**(the Immediately Dangerous to Life and Health, **IDLH**)"이라고 한다. 이는 건강상의 심각한 문제없이 사람이 30분까지 노출될 수 있는 최대수준을 나타낸다.

1971년에 OSHA가 생겼을 때, 즉각적으로 당시 존재했던 PELs에 대한 직업건강지침을 채택하였다. 이것은 미국 국립표준연구원(the American National Standards Institute, ANSI)와 미국 정부산업보건협회(American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH), 국립직업안전보건연구소(National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH)의 지침들이다. OSHA는 또한 그들이 수행한 위해성 평가를 근거로 하여 30 가지 이상의 작업장 유해성에 대해서 건강기준을 개발하였다.

The ACGIH에 의해 발표된 지침들은 **역치제한값**(Threshold Limit Values, **TLVs**)이라고 알려져 있다. NIOSH의 지침들은 **NIOSH 권고노출제**

한(NIOSH Recommended Exposure Limits, **RELs**)이라고 구분된다. 이전에 OSHA PELs에 대해 기술한 것과 같이 세 가지 TLVs가 존재한다. : **역치제한값 시간-체중 평균**(Threshold Limit Value Time-Weighted Average, **TLV-TWA**), **단기노출제한**(Short-Term Exposure Limit)으로서 **TLV(TLV-STELs)** , 그리고 **상한제한**(Ceiling Limit)으로서 **역치제한값**(Threshold Limit Value, **TLV-C**)이다. NIOSH RELs 또한 시간-체중 평균(TWA), 단기노출제한(STELs), 그리고 상한제한(ceiling limits)에 대한 것으로 구분되어진다.

요 약

노출기준 및 지침들은 생체이물에 대한 해로운 노출로부터 국민들을 보호하고자 개발되어졌다. 이들은 대개 초과될 수 없도록 다양한 매체(물 또는 공기 등과 같은)에 있어서 수치적인 수준으로 구성되어 있다. **법적기준들**은 특정 법률들을 근거로 만들어졌으며, 법적 강제력이 있다. **권고지침들**은 자발적인 것으로 법적 강제력은 없다.

FDA는 의약품에 대하여 법적기준을 설정하지 않고 있다. 그 보다도 초과노출 작용에 대한 경고를 포함하여야 신약신청서를 승인한다. FDA에서는 식품첨가물에 대하여 최대허용농도를 명시하고 있다.

EPA는 노출기준을 설정하는데 있어서 가장 광범위한 책임을 지니고 있다. EPA는 농약, 수질오염물질, 대기오염물질 그리고 위해성 폐기물에 대한 기준을 개발한다.

농약 — **사용식품에 대한 농약허용량**은 식품에 허가된 농약의 양을 통제한다.

물 — **최대오염수준** 및 **건강자문서**는 식수에 있는 오염물질들에 대하여 개발되어졌다. **환경수질기준**은 지하수의 오염에 대한 것들을 포함하고 있다.

공기 — 대기오염물질의 경우, 공기 배출 기준이 **국가대기질기준**으로서 공포되었다.

유해성 폐기물 — **보고량**이란 회사들이 반드시 EPA에 보고해야 하는 화학물질의 방출을 말한다. **최소위해수준**은 ATSDR에서 제정된 지침으로서, 유해성 폐기물 부지에 존재하는 화학물질의 노출에 대한 것이다.

OSHA는 **허용노출제한**(PELs)이라고 알려진 작업장노출기준을 공포하고 있다. 이는 보통 하루 8시간 일할 때의 허용가능 노출평균이다. OSHA는 많은 **역치제한값들**(TLVs)과 **NIOSH 권고노출제한**을 PELs로 채택하고 있다.

연습문제

문1. 노출기준 또는 지침은 다음 중 무엇을 말하는가?

1) 반드시 피해야 할, 허용 불가 노출수준
2) 초과해서는 안 되는 허용 노출수준

노출기준 또는 지침이란 초과해서는 안 되는, 허용 노출수준들을 말한다. 이러한 수준들은 유해노출로부터 국민들을 보호할 수 있어야 한다.

문2. 법적 노출기준이란?

1) 초과되는 경우에 강제력이 발생하는 허용 노출수준
2) 법적 강제성이 없으며 자발적으로 준수되어지는 허용 노출수준
3) 보건복지부(DHHS) 및 전문가 협회들에 의해 개발된 것

법적 노출기준이란 초과되는 경우에 강제력이 발생되는 허용 노출수준이다. 위반하는 사람들은 벌금 및 투옥을 포함한 처벌을 받게 된다.

문3. 다음 중 의약품에 대한 노출기준은?

1) 식품의약품청(FDA)에 의해 공포되는 법적기준
2) 환경보호청(EPA)에 의해 개발된 것
3) 식품의약품청(FDA)에 의해 개발된 권고지침

의약품에 대한 노출기준은 FDA에 의해 개발된 권고지침이다. 노출지침은 라벨의 일부로 포장용기에 삽입되어지고, PDR에 수록되어 발행되기도 한다. 의사들은 권고지침을 따를 의무는 없으며, 지침사용량를 초과하여 사용할 수도 있고 의학적으로 판단에 따라 사용할 수도 있다.

문4. 식품의약품청(FDA)은 직접 식품첨가물 및 간접 식품첨가물 양쪽 모두에 대하여 노출기준을 개발한다. 다음 중 간접 식품첨가물의 예는?

1) 보존제로서 식품에 첨가된 물질
2) 식품의 생산 또는 가공 중 포함되게 되는 농약 잔류물
3) 비타민 A와 같은 영양보충제

FDA에서는 직접 식품첨가물 및 간접 식품첨가물 양쪽 모두에 대하여 노출기준을 개발한다. 간접 식품첨가물의 예는 식품을 생산 또는 가공 중 포함되게 되는 농약잔류물을 들 수 있다.

문5. 딜레이니 조항에 의하면, 식품의약품청에서는?

1) 사람이나 동물에게 암을 유발한다고 밝혀진 어떤 물질도 식품에 첨가하는 것을 금한다.
2) 사람이나 동물에게 암을 유발한다고 밝혀진 물질에 대한 노출기준을 수립 할 수 있는 권한이 있다
3) 사람이나 동물에게 암을 유발한다고 밝혀진 간접 식품첨가물들에 대한 허용노출수준을 결정할 수 있는 권한이 있다.

딜레이니 조항에 의해 식품의약품청에서는 사람이나 동물에게 암을 유발한다고 밝혀진 어떤 물질도 식품에 첨가하는 것을 금하고 있다. 딜레이니 조항은 매우 논쟁이 많은 법이다. 다른 규제법들은 발암성물질의 허용가능수준을 결정하기 위한 위해성 평가의 수행을 허용하고 있다.

문6. 식품을 오염시킬 수 있는 농약에 대하여 EPA에 의해 제정된 노출기준은?

1) 농약 직접 식품첨가물 수준(Pesticide Direct Food Additive Level)
2) 보고량(Reportable Quantity)
3) 사용식품에 대한 농약허용량(Pesticide Tolerance for Food Use)

식품을 오염시킬 수 있는 농약에 대하여 EPA에 의해 제정된 노출기준은 사용식품에 대한 농약허용량으로 알려져 있다. EPA는 농약허용량을 제정하는 권한이 있는 반면, FDA에서는 허용량이 초과되는 경우에 강제행위를 집행하는 권한이 있다.

문7. 식수에서 화학물질의 오염에 대하여 EPA에 의해 제정되는 노출기준?

1) 최대오염수준(Maximum Contaminant Levels)
2) 환경수질기준(Ambient Water Quality Criteria)
3) 최대오염수준목표치(Maximum Contaminant Level Goals)

식수에서의 화학물질의 오염에 대하여 EPA에 의해 제정되는 노출기준은 최대오염수준(Maximum Contaminant Levels)으로 알려져 있다. MCL은 식수에 있어서 화학물질의 허용가능 노출수준으로서, 만약 초과할 경우 오염정도를 감소시키기 위한 즉각적인 물처리가 요구된다.

문8. ATSDR에서는 특정기간 이상 노출되었을 경우에도 식별할 수 있는 유해작용의 위해성이 없는 일일인체노출(daily human exposure)에 대한 수준을 계산한다. 이것을 무엇이라 하는가?

1) 건강자문서(Health Advisories)
2) 국가대기질기준(National Ambient Air Quality Standards)
3) 최소위해수준(Minimal Risk Levels)

ATSDR에서는 특정기간 이상 노출되었을 경우에도 식별할 수 있는 유작용의 위해성이 없는 일일인체노출(daily human exposure)에 대한 수준을 계산한다. 이것은 최소위해수준으로 알려져 있다. ATSDR에서는 흡입 또는 경구 노출의 세 가지 기간 대하여 최소위해수준을 제시하고 있다. 그 기간은 급성(*14일 또는 미만*), 중간(*15-364일*), 그리고 만성(*365일 또는 이상*)이다.

문9. 직업안전보건청(OSHA)에서 발표하는 작업장에서의 노출기준을 무엇이라 하는가?

1) 역치제한값(TLVs)
2) 허용노출제한(PELs)
3) NIOSH 권고노출제한(NIOSH RELs)

OSHA에서 발표하는 작업장에서의 노출기준을 허용노출제한(PELs)이라 한다. 이것은 일반적으로 평균 하루에 8시간 일했을 때에 대한 OSHA-유래 법적 직업노출기준이다.

제 2 장 독성동태

제 2 장 독성동태

2.1 서론

2.1.1 독성동태학이란 무엇인가?

독성동태학(toxicokinetics)이란 본질적으로 "*어떻게 물질이 인체 내로 들어가고 체내에서 무슨 일이 일어나는가?*"에 관한 연구이다. 독성동태학은 다음의 네 과정을 포함하고 있다.

흡수(absorption)	물질이 체내로 들어가는 것
분포(distribution)	물질이 들어간 부위에서 몸의 다른 부위로 이동하는 것
생체내변환 (biotransformation)	몸이 체내로 들어온 물질을 새로운 형태의 화합물(대사산물)로 변화시키는 것
배설(excretion)	물질이나 대사산물이 몸을 떠나는 것

화학물질의 동력학(움직임, 이동)에 대한 연구는 약제학에서 시작되었으므로 **약물동태학**(pharmacokinetics)이란 용어가 널리 쓰이고 있다. 게다가 독성학연구도 약물 시험에서 시작되었다. 그러나 독성학의 연구 분야는 보다 발전하여 약물뿐만 아니라 환경적 또는 직업적 화학물질의 분야를 포함하게 되었다. 그러므로 **독성동태학**(toxicokinetics)은 모든 독성물질의 동력학 연구에 대한 적절한 용어로서 자리 잡게 되었다.

독성동태학이나 약물동태학 또는 약물분포란 용어가 같은 뜻으로 혼용되어 쓰이고 있는 경우를 흔히 볼 수 있다. **약물분포**(disposition) 는 종종 인체를 통과하는 화학물질의 시간에 따른 변화(즉, 생체이물이 체내에서 어떻게 분포하는가?)를 표현하는 독성동태학이란 말을 대신해서 사용되고 있다.

생화학적 반응성에 따른 독성물질의 분포는 생체이물이 체내로 들어왔을 때 초래하는 **독성의 심각성(severity of toxicity)**을 결정짓는 요인이다. 가장 중요한 분포의 특수한 사항을 다음과 같이 적어보았다.

○ 투입되는 시기의 농도와 지속성(duration and concentration of substance at the portal of entry)

○ 흡수 속도와 흡수량(rate and amount that can be absorbed)

○ 전신 분포 및 특정 부위에서의 농도(distribution in the body and concentration at specific body sites)

○ 생체내변환의 효율성과 대사체의 성질(efficiency of biotransformation and nature of the metabolites)

○ 유입된 물질이나 그 대사체가 세포막을 통과하여 DNA와 같은 특정한 세포성분과 접촉할 수 있는 능력(ability of the substance or it's metabolites to pass through cell membranes and come into contact with specific cell components *(e.g., DNA)*.)

○ 인체 조직에서 물질이나 그 대사체가 저장되는 지속성과 농도(amount and duration of storage of the substance *(or it's metabolites)* in body tissues)

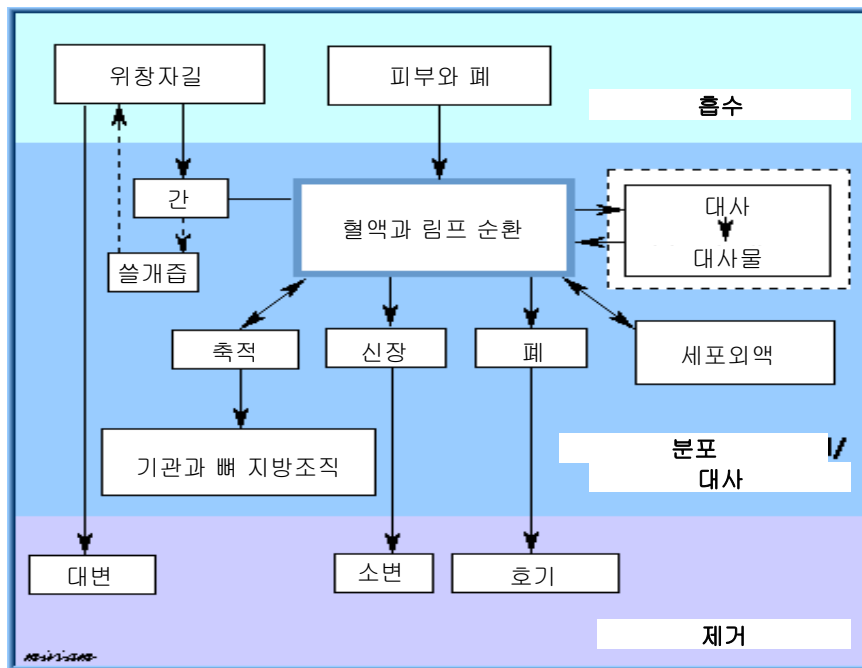
○ 배설 부위와 배설 속도(rate and sites of excretion)

물질의 독성동태학이 어떻게 독성에 영향을 미치는 예가 다음에 있다.

○ **흡수(*Absorption)***
독성은 크지만 흡수가 잘 안되는 물질은 낮은 독성의 흡수가 잘되는 물질 보다 해롭지 않다.

○ 생체내변환(*Biotransformation*)

유사한 정도의 독성과 흡수성을 가진 두 물질이 서로 다른 위해성을 나타내는 것은 그들의 생체내변환의 성질이 서로 다르기 때문이다. 보다 독성이 큰 대사산물(생리활성인)로 생체내변환되는 물질의 경우가 독성이 감소된 대사산물로 생체내변환된 물질보다 더 위해성이 크다.

흡수(absorption), 분포(distribution), 생체내변환(biotransformation)과 제거(elimination)는 다음 그림처럼 서로 연계되어 있다.

독성동태학(toxicokinetics) 관련 문헌은 그 범위가 광범위하며 훌륭한 독성학과 독성동태학 교과서를 열거하자면 이 독성학 안내서는 그 안에 들지 못한다. 하지만 널리 인용되는 다른 참고서를 인용하기보다는 이 지도서에 직접적으로 인용된 서적을 중심으로 하여 아래에 열거하는 것으로 서론을 대신하려 한다.

Basic Toxicology
F. Lu. Taylor & Francis, Washington, D.C.
Casarett and Doull's Toxicology
C. Klaassen, editor. McGraw-Hill Companies, Inc., New York

Essentials of Environmental Toxicology
W. Hughes. Taylor & Francis, Washington D.C.

Essentials of Anatomy and Physiology
V. C. Scanlon and T. Sanders. F. A. Davis, Philadelphia

Essentials of Human Anatomy and Physiology
E. N. Marieb. Addison Wesley Longman, Inc. Menlo Park, California

Industrial Toxicology
P. Williams and J. Burson, eds. Van Nostrand Reinhold, New York

Modern Toxicology
E. Hodgson and P. Levi. Elsevier Science Publishing, Co., New York

Principles of Biochemical Toxicology
J. A. Timbrell. Taylor & Francis LTD, London

Principles of Toxicology
K. Stine and T. Brown

2.2 흡수

2.2.1 배경

흡수(absorption)는 독성물질이 체내로 들어오는 과정이다. 소화되거나 흡입되어진 물질들은 위장관계 또는 호흡기계의 세포장벽들을 통과하기까지 체외에 존재하는 것으로 간주된다. 내부 장기에서의 효과를 나타내기 위해서는 반드시 흡수되어야만 하며, 소양증 같은 국소독성도 발생한다.

흡수는 특수한 화학물질(specific chemicals)을 비롯하여 굉장히 방대하고 노출방식 역시 다양하다. 피부, 구강 또는 호흡기(respiratory) 노출에서의 노출량(외부에서 투여된 용량, outside dose)이란 주어진 전체량 중에서 흡수된 양(내부에서 흡수된 용량, internal dose)만을 의미한다. 주사되거나 또는 체내로 직접 이식되어진 물질(substance)의 노출양은 흡수된 양 또는 내부용량과 같다.

몇 가지 요인들은 생체이물(xenobiotic)이 흡수될 때 큰 영향을 미치는데, 그 중 가장 중요한 것으로는 다음과 같은 것이 있다.

○ 노출경로
○ 접촉부위에서의 물질(substance)의 농도
○ 물질(substance)의 화학적 물리적 성질

물질의 성질과 농도사이의 상관관계는 노출경로에 따라 많은 차이를 보인다. 어떤 경우에 있어 투여된 물질이 특정한 경로로는 많은 양이 흡수되지 않지만 다른 경로를 통해서는 적은 양이 나마 흡수된다. 예를 들어 피부를 통해서는 매우 적은 양의 DDT 분말이 흡수 되지만 반면 삼켰을 때에는 많은 양이 흡수된다. 흡수에 있어 이런 경로-특이적 차이(route-specific differences) 때문에, 생체이물들은 종종 노출 경로에 따른 위해 정도를 순위로 매기기도 한다. 어떤 물질은 한 가지 경로에서는 상대적으로 무독하지만, 다른 경로로 적용되었을 때는 강한 독작용이 있는 것으로 분류될 때가 있다.

생체이물이 체내에 도입될 수 있는 **일차적 경로**들은 다음과 같다.

위장관계	음식과 물의 오염에 의한 환경적 노출의 측면에서 중요시 되며 많은 약물의 주요 경로임.
호흡기계	공기 오염에 의한 환경 및 산업적 노출에서 중요시 됨. 몇몇 약물(비강 또는 구강 에어졸 흡입 같은)의 경로에 유용.
피부	환경 및 산업적 노출에 중요. 많은 소비자 그리고 약품은 피부에 직접 적용함.

다른 경로의 노출 - 특수한 의학 목적을 위해 주로 사용된다.

주사	주로 약물에 사용
삽입	약물들을 지효성(time-release)(예, 호르몬), 천천히 흡수시키기 위해 삽입함. 많은 의학적 기구들은 최소한의 흡수를 요구할 때 삽입함(예, 인공 수정체 또는 건(tendons)). 피부를 통과하여 체내로 들어가는 몇몇 물질은 사고 및 무기에 의함.
결막점적액 (점안액)	눈의 질환 치료를 위함. 그러나 경우에 따라서는 과다흡수가 발생할 수 있고 전신적 독성을 나타내는 원인이 되기도 함.
좌약	경구투여 후 적절한 흡수가 여의치 않거나 국소적 치료를 목적으로 사용되는 약물. 좌약의 사용위치는 직장과 질.

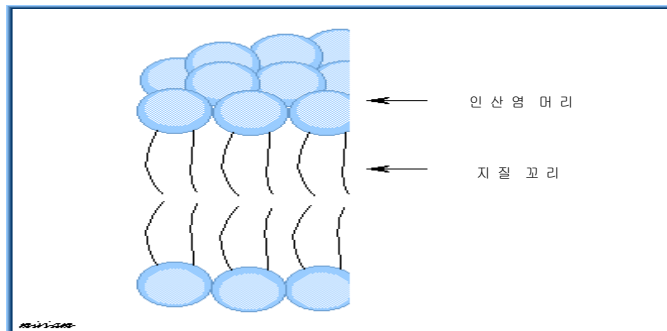
체내로 이동되거나 체외로 빠져나가는 경우를 포함하여 체내로 들어오는 생체이물은 **세포막(세포벽)**을 통과해야만 한다. 세포막들은 쉽지 않은 장벽이며 외부의 침입자 또는 체내로 들어온 물질이 체내조직으로 흡수되는 것을 막는 주요한 신체 방어수단이다.

일반적으로 고형조직내의 세포(폐 또는 장의 점막이나 피부)는 물질이 세포간에 서로 통과 할 수 없도록 매우 견고하고 치밀한 조직으로 되어있다. 이것은 생체이물이 활동을 하기 위해서는 세포막을 통과하는 능력을 가져야만 한다는 것을 의미한다. 신체의 한 부위에서 다른 곳으로 이동하기 위해서는 여러 개의 막을 통과해야 하기 때문이다.

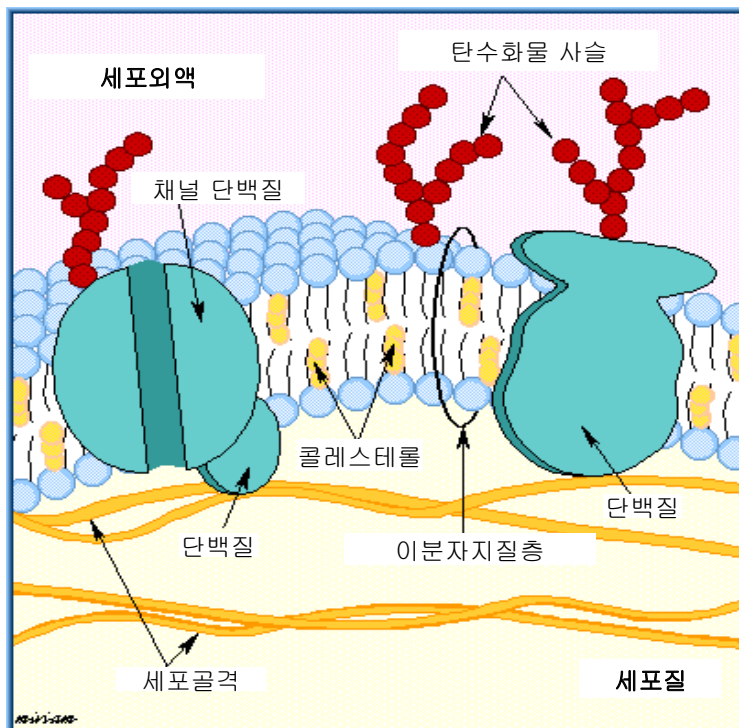
필수적으로 물질이 한 세포를 통과하여 이동하려면 세포막을 통하여 세포내로 이동하여야 하고, 세포를 떠나기 위해서도 다시 세포막을 통과하여 나가야 한다. 그 세포들이 피부이건 피복된 혈관이건 간과 같은 내부 장기도 마찬가지이다. 많은 경우에서 독성작용 부위에 도달하기 위해 물질은 많은 세포막 장벽을 통과하여야만 한다.

다음 그림에서 보듯이 외부 물질(foreign chemicals)은 간세포의 핵과 접촉하여 손상을 입히기 위해서는 그 세포와 만나기 전에 몇 종류의 막을 통과하여야한다.

모든 종류의 세포는 **세포막(cell membrane)**(종종 형질막 같이 언급됨)으로 싸여 있으며 세포막의 기본구조는 샌드위치형의 두 종의 인지질로 구성되어 있어 이중 인지질층으로 표현된다. 각각의 인지질분자들은 인산염으로 된 머리와 지질로 된 꼬리로 구성되어 있다. 인산염 머리는 극성을 띠며 물과 친한 친수성(hydrophilic)이다. 반면 지질 꼬리는 지방에 잘 녹는 물질과 친한 친지질성(lipophilic)이다.

인지질 두층은 각각의 층이 거울을 보듯이 마주보고 있다. 세포막의 극성 머리들은 바깥쪽 그리고 지질 꼬리들은 안쪽에 위치하고 있다.

세포막은 다양한 단백질들과 콜레스테롤 분자들이 분포되어 있는 인지질 분자로 가득 채워져 있다. 어떤 단백질들은 수용성 통로나 구멍들을 형성하기 위하여 전체 막을 길게 가로 질러 위치하고 있다.

전형적인 세포막의 구조는 아래와 같다.

.

일부 독성물질(toxicants)은 상대적으로 세포막의 장벽을 쉽게 통과하는 반면 다른 것들은 세포막통과가 어렵거나 불가능하다. 두 가지 방법 **수동적 수송**(passive transfer) 또는 **선택적 수송**(facilitated transport)중에 하나를 사용하여 세포막을 통과할 수 있다.

수동적 수송은 **단순확산**(diffusion, 삼투적 여과)으로 수동적이고 별도의 에너지나 다른 물질의 보조적 역할이 요구되지 않는다.

어떤 독성물질은 단순 확산으로 세포막을 통과하진 못하나 보조적 또는 특수 수송기전들에 의한 선택적 수송이 요구된다. 이러한 특수 수송 기전들을 아래와 같이 분류할 수 있다.

○ 선택적 확산
○ 능동수송
○ 세포내이입(endocytosis), 탐식작용(phagocytosis), 음세포작용(pinocytosis)

수동수송(passive transfer)은 세포막들을 통과하는 생체이물의 경우 일반적인 방법이며 수동수송의 속도 조절은 두 가지 요소에 의해 결정된다.

○ 세포막을 기준으로 양쪽의 물질 농도가 서로 다른 경우 농도가 높은 곳에서 농도가 낮은 곳으로 물질이 이동. 확산은 세포막 양쪽의 농도가 동일하게 유지될 때까지 계속된다.)

○ 세포막의 작은 구멍들을 통하거나 세포막의 지질친화성 구성성분을 통하여 이동하기 위한 물질의 능력이다.

수동수송 능력에 영향을 미치는 **화학물질**(chemical substances)의 성질이 아래에 열거되어 있다.

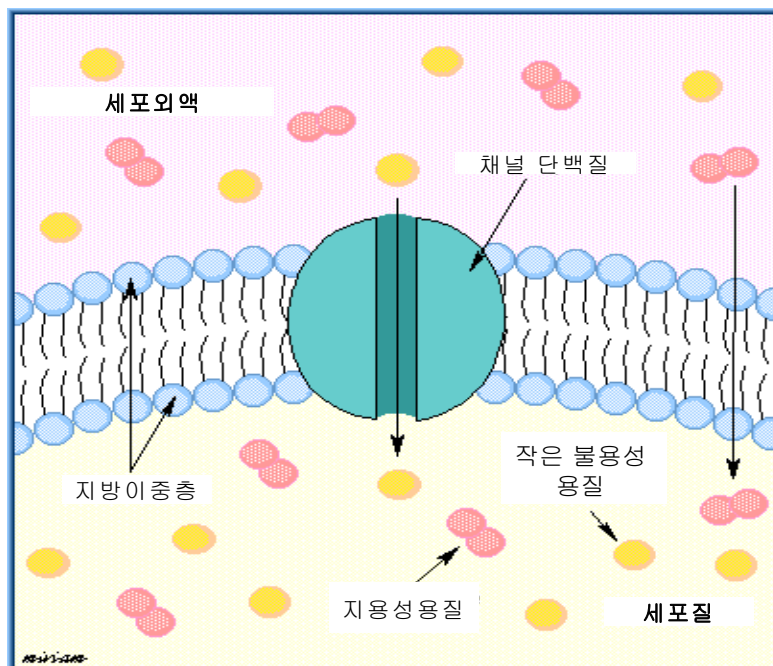
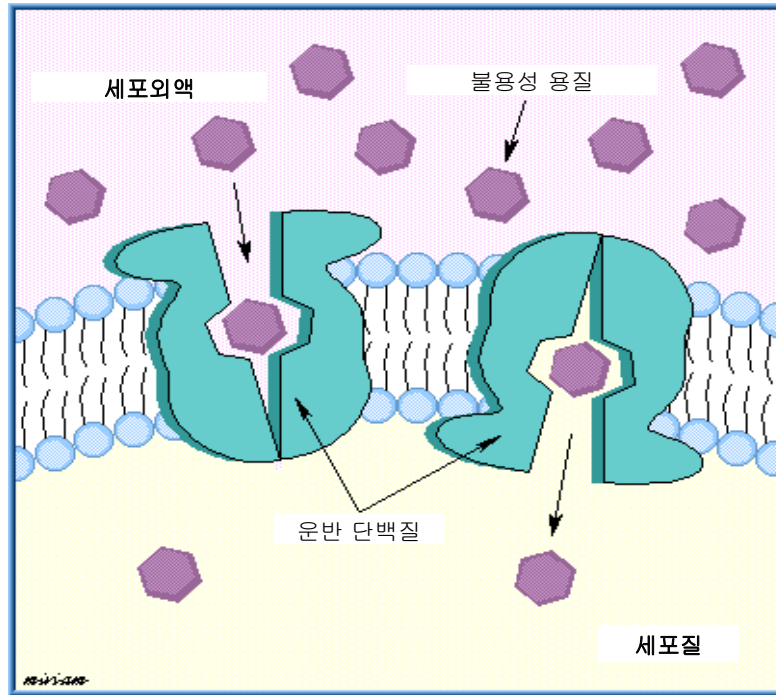
○ 지질용해도(lipid solubility)
○ 분자크기

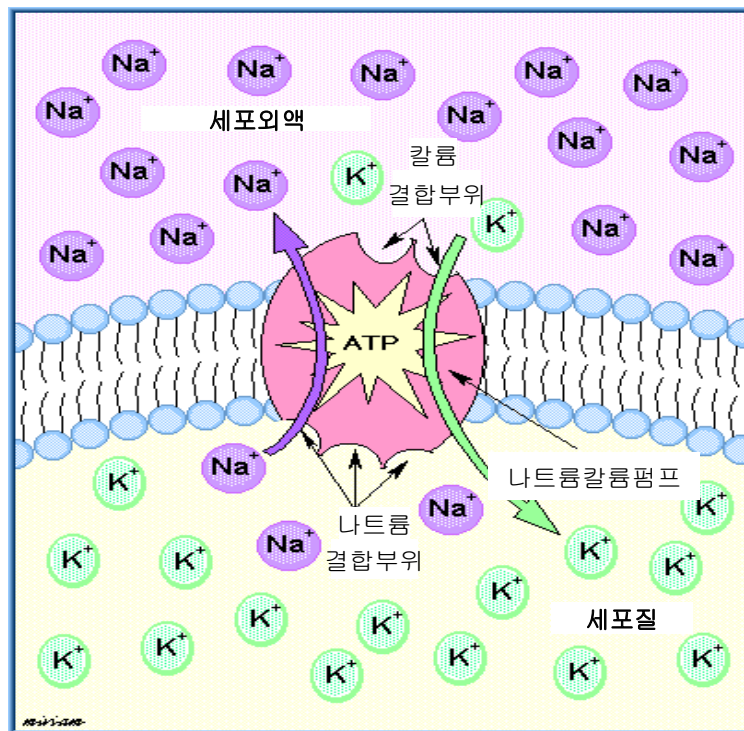
○ 이온화 정도 (degree of ionizations)

지질용해도(lipid solubility)가 높은 물질은 인지질 막을 통해 쉽게 확산된다. 작은 수용성분자들은 정상적 세포내 수용액의 흐름을 따라 친수성 구멍을 통해 세포막을 지나갈 수 있다.

큰 수용성 분자들은 일반적으로 작은 구멍들을 통해 지나갈 수 없는데 비록 세포막의 지질부위에서 확산을 통해 약간 통과는 할 수 있으나 속도가 매우 늦다. 일반적으로 고도로 이온화된 물질은 낮은 지질용해성을 가지고 있어서, 지질 막을 통과하기가 매우 어렵다.

대부분의 친수성 구멍은 그 크기가 4Å정도이며 화학물의 분자량이 100-200 정도만이 통과할 수 있다. 예외적으로 모세혈관막과 신장사구체(kidney glomerulus)에서 상대적으로 큰 약 40Å의 구멍으로 분자량이 50,000 정도(분자량이 60,000정도의 알부민보다 약간 작은)의 크기를 통과시킬 수 있다.

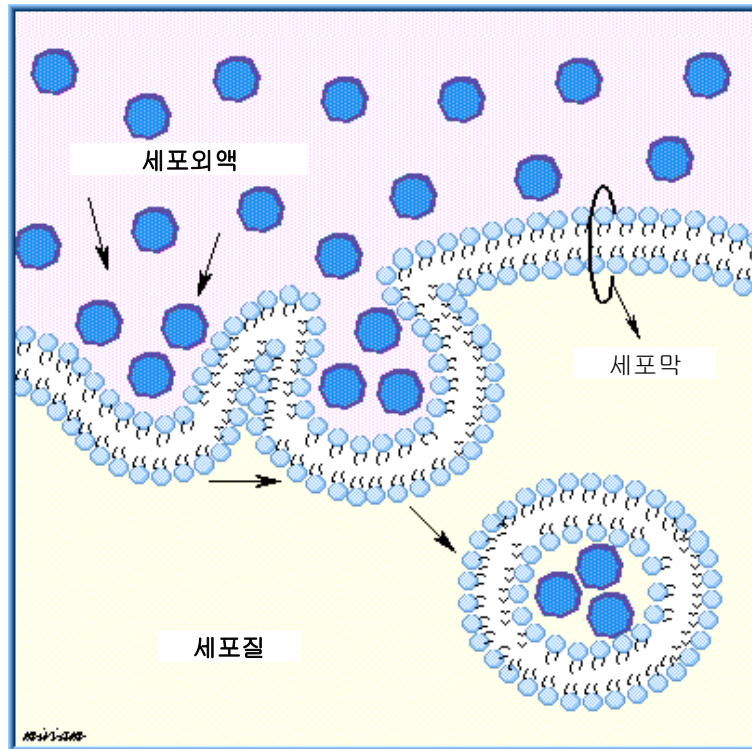
아래의 모식도는 전형적인 세포막을 통과하는 생체이물의 수동확산과 여과를 표현하고 있다.

선택적 확산(facilitated diffusion)은 농도의 차이에 의해 별도의 에너지가 요구되지 않는 단순한 확산이다. 차이는 담체매개(carrier-mediated) 수송기전(transport mechanism)이라는 점이다. 수동수송처럼 단순하지만 빠르고 담체 없이는 세포막을 확산으로 통과하기가 어려운 큰 분자들의 이동에 적합하다. 그 예로서 적혈구들과 중추신경계내로 설탕과 아미노산의 전달이다.

어떤 물질들은 확산으로 이동하지는 못하고, 지질층에서 용해되지도 못하며, 수용성 통로들을 통과하기에 크기가 큰 경우가 있는데, 이런 몇몇 물질들은, 낮은 농도에서 높은 농도로 이동하는 즉 농도 차이에 역행하여 세포막을 통과하는 **능동수송(active transport)**을 한다. 이 경우에는 adenosine triphosphate(ATP)로부터의 에너지가 요구된다. 에너지를 사용하여 세포막의 한쪽 면에서 다른 쪽 면으로 이동할 수 있다. 능동수송은 중추신경계, 간장과 신장내로 생체이물의 이동 그리고 전해질유지와 영양소의 균형유지에 중요하다.

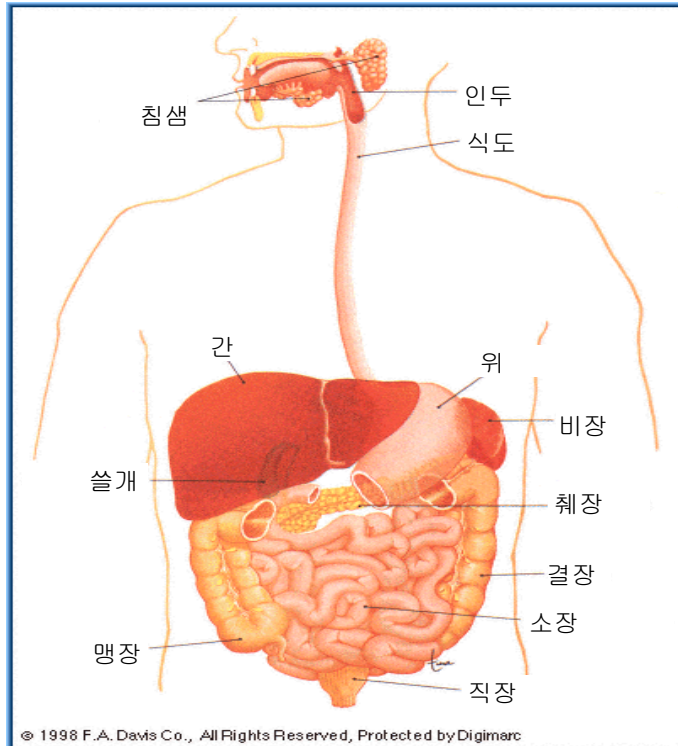
그림에서처럼 나트륨과 칼륨이온은 ATP sodium- potassium pump를 이용하여 농도 구배에 역행하여 이동한다.

많은 종류의 큰분자와 입자들은 수동 또는 능동기전에 의해 경유하여 세포내로 들어갈 수 없다. 그러나 **세포내이입**(endocytosis)이라고 알려진 과정에 의해 세포내로 이동하는 경우도 있다.

세포내 이입에는 세포막 일부가 물질을 둘러싼다. 함입된 물질과 세포막의 일부는 그 후 막으로부터 분리되어 세포내로 이동한다. 세포내이입에는 두 가지 주요한 종류가 있는데 그것은 탐식작용과 음세포작용이다.

탐식작용(phagocytosis, cell eating)에서 세포외액내에 부유하고 있는 큰 입자는 막으로 함입되어 세포내로 이동되거나 세포내에서 파괴된다. 이러한 작용은 간과 비장세포와 폐의 탐식세포들에 있어서의 중요한 작용이다. **음세포작용**(pinocytosis, cell drinking)은 비슷한 과정으로 세포

외액 중의 액체들이나 매우 작은 입자들의 함입 등이 여기에 포함된다.

다음은 세포내 함입과정에 의한 세포막통과를 보여주고 있다.

2.2.2 위장관계

위장관계(gastrointestinal tract, 소화관의 주요부분)는 체내를 통과하는 하나의 관으로 나타낼 수 있다. 위장관계 내의 내용물은 흡수될 때까지는 인체의 외부로 분류된다. 침샘, 간장 그리고 이자는 위장관계로 도관을 내고 있고, 효소와 또 다른 물질들을 분비하는 부속샘으로 분류된다. 외인성 물질(foreign substances)이 체내로 들어오기 위해서는 위장간 점막을 통과하여야 하며, 혈류로 들어가기 전 단계에 몇 개의 세포막들을 통과해야만 한다.

물질이 전신적 독성효과를 나타내기 위해서는 위장관계에서 흡수되어야만 하고 국소적인 위장관 손상만 일어날 경우에도 흡수는 필수적이다. 흡수는 위장관계를 따라 어떤 부위에서도 발생할 수 있다. 그러나 흡수의 정도는 상당히 부위 의존적(site-dependent)으로 나타난다.

위장관계의 다양한 부위를 통해 흡수될 때 영향을 미치는 세 가지 주요한 요소들이 있다.

○ 특정부위에 존재하는 세포들의 형태
○ 특정 물질이 그 부위에서 잔존하는 시간
○ 위 또는 장등 특정부위의 구성물 pH

정상적인 조건에서, 생체이물은 **입(mouse)**과 **식도(esophagus)**내에서 흡수가 잘 일어나지 않는데, 위장관계의 이들 부위 내에서 물질이 잔존하는 시간이 극히 짧기 때문이다. 그러나 몇몇 예외가 있다. 예를 들어, 니

코틴(nicotine)은 구강 내 점막을 쉽게 통과한다. 니트로글리세린(nitro-glycerin)은 심장의 치료에 사용되며 즉시 흡수시키기 위하여 혀(설하)의 아래에 위치하게 한다. 혀의 아래 설하점막과 구강의 몇몇 구역들은 얇고 어떠한 물질들이 굉장히 빠르게 흡수될 수 있게 높은 혈관분포를 가지고 있다.

위(stomach)는 높은 산도(pH 1-3) 유지하고 있어, 확산이 용이하고 지용성이면서 비이온화된 형태의 약한 유기산을 흡수하는 주요 부위이다. 반면 약염기들은 이온화 상태가 높아지므로 흡수가 어렵다. 산성의 위장은 어떤 물질을 화학적으로 분해시키기도 한다. 이러한 이유로 위에서 성분의 분해나 방출시키지 않고 장으로 이동시키기 위하여 젤라틴 캡슐 또는 코팅된 정제의 형태로 투여 하여야만 한다.

위에서 흡수되는 물질의 양을 결정하는 또 다른 요인은 위내에 음식물이 존재하는지 여부에 따라 흡수되는 양이 결정된다. 생체이물(xenobiotic)이 음식과 같이 소화되는 경우는 생체이물(xenobiotic)만의 흡수와는 상당히 다른 결과를 초래할 수 있다. 예를 들어서 흰쥐에서 디메트린(dimethline, 호흡자극)의 LD50은 음식과 함께 흡수되면 30 ㎎/㎏이지만 절식시킨 상태에서는 12 ㎎/㎏이다.

영양소로 화학물질이 높은 흡수율을 나타내는 부위는 **장(intestine)**이며, 특히 소장이다. 장은 넓은 표면적을 가지고 있으며, 장내의 관강내로 얇은 점막이 뻗어있는 융모를 가지고 있다. 넓은 표면적으로 인해 물질이 장점막의 세포막으로 쉽게 확산되도록 한다.

pH가 중성(pH 5-8) 부근에서는 약산성과 약염기성 물질은 이온화되지 않은 상태로 수동확산에 의해 쉽게 흡수 된다. 지용성 물질과 작은 분자들은 수동확산에 의해 장에서 체내로 효과적으로 흡수된다.

더욱이 수동수송 뿐만 아니라 선택적 그리고 능동수송 기전들도 포도당, 아미노산, 칼슘 같은 필수영양소들을 포함하여 물질의 이동에 관여한다. 강한 산성, 강한 염기성, 큰분자들과 금속 및 주요 독성물질들을 이러한 기전에 의하여 이동된다. 예를 들어 납, 탈륨 그리고 파라쿼트(paraquat, 제초제)는 능동수송시스템에 의해 장벽을 통과하여 이동되는 독성물질이다.

소화된 생체이물(xenobiotic)이 장관계에서 흡수율이 높은 것은 장관계에서 물질의 이동이 느리기 때문이다. 이런 느린 통과는 화합물이 장막에 흡수될 수 있는 시간을 증가시켜주기 때문이다.

장내세균총(intestinal microflora)과 위장관내 효소들이 소화된 물질들의 독성에 영향을 미친다. 소화된 어떤 물질들은 위장관계내에서의 흡수는 빈약하지만 생체내변환(biotransform)이 일어날 수도 있다. 이 경우들에는 생체내변환된(biotransform) 물질들이 흡수되고, 소화된 물질보다 더

독성을 나타낼 수도 있다. 중요한 예를 들면 장내세균총에 의하여 비발암성 아민들이 발암성 나이트로소아민류(nitrosamines)를 형성하는 것이다.

매우 낮은 흡수율을 나타내는 곳이 **결장**(colon)과 **직장**(rectum)이다. 일반적으로 생체이물(xenobiotic)은 위 또는 소장을 통과하고 난 후에 흡수되지 않거나 간혹 매우 적은 양이 흡수된다. 반면 예외적으로 직장좌약으로 투여했을 경우 놀라운 효과를 보이는 물질도 있다. 예를 들어 25% 정도의 흡수율을 나타내는 Anusol(hydrocortisone preparation)은 국소염증을 치료하기 위하여 사용한다.

2.2.3 호흡기

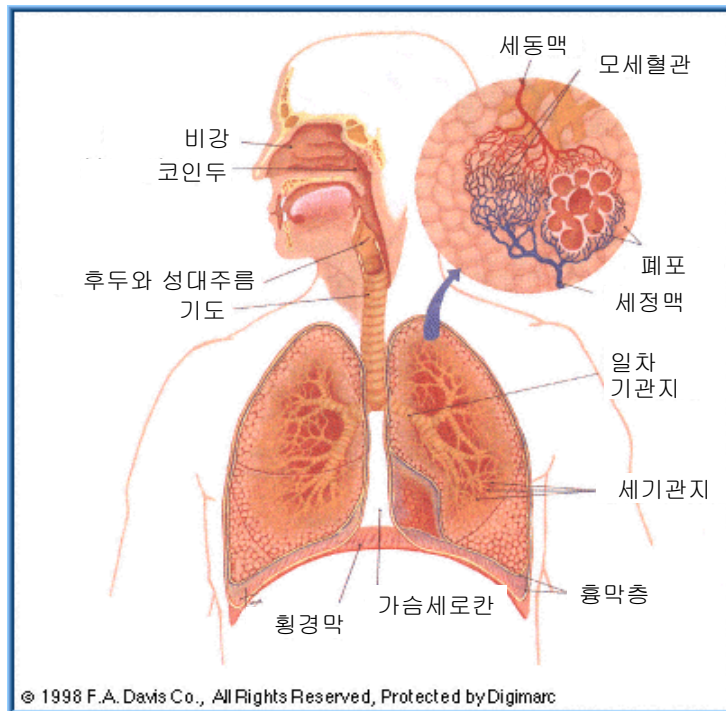
많은 환경 및 작업장의 물질들과 몇몇 약물들이 호흡 시 흡입되어 호흡기를 통해 인체로 들어가며, 흡수는 상부기도의 일정부위에서 일어날 수 있다. 그러나 특정부위에서 흡수될 수 있는 어떤 특정 생체이물의 양은 그 자체의 물리적 형태와 용해도에 따라 크게 다르다.

호흡기는 세 부분으로 나눌 수 있다

○ 비인두 부위(nasopharyngeal region)
○ 기관 및 기관지 부위(tracheobronchial region)
○ 폐 부위(pulmonary region)

그 중에서 흡수에 있어서 가장 중요한 부위는 매우 작은 모세기관지(bronchioles)와 폐꽈리(alveolus)로 구성된 폐 부위이다.

폐꽈리 부위는 피부의 50배에 달하는 매우 넓은 표면적을 가지고 있다. 더욱이 폐꽈리들은 혈류와 흡입된 공기의 경계가 되는 매우 얇은 세포막을 갖는 세포들의 단층으로 구성되어 있으므로, 산소, 이산화탄소 및 다른 기체들이 이 세포막을 통해서 쉽게 통과할 수 있다. 소화기나 피부를 통해 흡수되는 것과는 달리, 수용성 또는 혈액용해성 기체 및 미립자들은 폐꽈리로 부터 훨씬 쉽게 효과적으로 흡수될 수 있다. 특히, 수용성의 기체들이나 액체성 연무

질(liquid aerosol)들은 단순 확산에 의해 폐꽈리 세포막을 통해 흡수될 수 있다.

용해도뿐만 아니라, 흡수력은 물질의 물리적 형태에도 크게 영향을 받는다. 즉 물질의 물리적 형태가 폐 심부로의 침투를 결정한다.

기체(gas)나 **증기**(vapor)는 쉽게 폐의 심부로 흡입될 수 있으며 만약 혈액에 대해 매우 높은 용해도를 갖는다면 한번의 호흡으로도 거의 완벽하게 흡수될 수 있다. 폐꽈리의 세포막을 통한 흡수는 농도구배에 따른 단순 확산에 의해 이루어진다. 흡입된 물질이 혈액에 녹을 수 있고 흡수되어 체내로 들어온 양이 많다면 체내의 여러 곳으로 퍼진다.

흡수되는 물질의 양을 증가시킬 수 있는 유일한 방법은 호흡의 수와 양을 늘리는 것이다. 이것은 **환기-제한**(ventilation-limitation)으로 알려져 있다. 혈액 용해성 기체들의 경우, 흡입된 공기 중 물질의 농도와 혈액 중 물질의 농도의 균형은 잘 이루어지지 않는다. 혈액에 잘 용해되지 않는 가스나 증기

들은 인체 내로 흡수되기 어렵다. 이유는 혈액이 빠르게 포화되기 때문이다. 일단 포화되면, 혈액은 기체를 더 이상 받아들일 수 없고 흡입된 공기 내에 남아 있다가 날숨으로 방출된다.

이런 물질의 흡입을 증가시키는 유일한 방법은 폐로의 혈류를 증가시키는 것이다. 이것은 **혈류-제한(flow-limitation)**으로 알려져 있다. 혈액과 공기사이의 균형은 용해성 기체보다 불용성 기체에서 훨씬 빠르게 이루어진다.
공기와 함께 들어온 물질의 흡수는 기체나 증기의 경우와는 매우 다르다. 용해성과 상관없는 고체 물질의 흡수는 그 물질의 크기에 전적으로 달려있다.

5 ㎛ 이상의 큰 물질들은 일반적으로 비인두 부위에 축적되고 거의 흡수되지 않는다. 반면, 2 내지5 ㎛ 크기의 물질들은 기관 및 기관지 부위까지 침투할 수 있다. 1㎛ 미만의 미립자들은 폐꽈리 부위까지 들어갈 수 있으며 거기에 축적되거나 흡수될 수 있다.

점막의 세포 두께와 기체 및 물질들의 빠른 이동으로 인해 비인두 부위에서는 흡수가 거의 일어나지 않는다. 기관 및 기관지 부위 내에서 용해성 가스는 혈류로 쉽게 들어갈 수 있다. 그러나 흡수되지 못한 축적 물질들은 대부분 객담의 형태로 입을 통해 제거된다.

폐꽈리를 통한 흡수는 호흡기의 다른 부위와 비교할 때 매우 쉽게 이루어진다. 비교적 용해성이 있는 물질들은 체순환을 통해 빠르게 흡수된다. 폐의 대식세포들은 폐꽈리의 포면에 존재하지만 한 자리에 고정되어 있지 않으며 폐꽈리 벽의 일부도 아니다. 대식세포들은 미생물을 포식하고 죽이는 것처럼 미립자들을 포식할 수 있다. 몇 몇 불용성 물질들은 이런 폐 대식세포들에 의해 포식되어 임파선을 통해 제거된다.

몇 몇 물질들은 폐꽈리 내에 무기한으로 남기도 한다. 예로, 석탄 먼지나 석면들은 각각 검은 폐나 석면 침착증을 유발하기도 한다.

흡입된 물질의 독성은 그 물질이 흡수되느냐 폐꽈리나 모세기관지에 남느냐에 달려있다. 만약 물질이 흡수되고 지용성이라면, 다양한 장기의 세포막

을 통하거나 지방 속에 용해되어 체내에 분산될 수 있다. 평행에 이르는 시간은 지용성 물질의 경우에 있어 훨씬 더 빠르다. 클로로포름이나 에테르는 대표적인 지용성 물질로 혈액에 매우 잘 용해된다.

흡수되지 못한 이물질은 호흡기 내에서 심각한 독성 반응들을 야기할 수 있다. 이것은 만성기관지염, 폐기종, 폐섬유화증 및 폐암을 유발할 수도 있다. 어떤 경우에는 독성 물질이 폐꽈리의 대식세포를 죽이고 그 결과 호흡기 면역기능을 약화시킬 수 있다.

2.2.4 경피 흡수

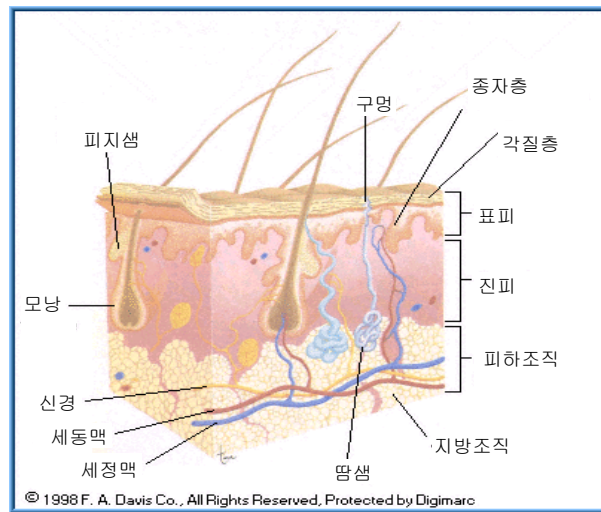
폐꽈리나 소화기 융모들의 얇은 세포막과는 달리, 피부는 복잡하고 여러층으로 이루어진 조직이다. 이런 이유로 액체 물질은 물론 대부분의 이온들은 쉽게 피부를 통과하지 못한다. 그러므로 피부는 대부분의 생체 이물질에 대한 장벽의 역할을 한다. 그러나 일부 독성물질들은 피부 오염 후 체내로 들어갈 수 있는 것으로 알려져 있다.

예로써, 흔히 사용되는 유기인계 농약들 중 일부는 농민들에게서 피부 노출 후 발생하는 중독을 야기한다. 전쟁에서 사용되는 신경독성물질인 사린의 경우는 쉽게 피부를 통과하며 노출된 사람들에게 빠른 사망을 유발할 수 있다. 여러 산업용 용매들은 피부를 통과하여 전신 독성을 야기할 수 있다. 그 예로 사염화탄소는 피부를 통해 침투하여 간 독성을 유발한다. 핵산의 경우에도 피부를 통해 체내로 흡수되어 신경손상을 유발할 수 있다.

피부는 그림에서 보이는 바와 같이 세층으로 구성된다.

○ 표피(epidermis)
○ 진피(dermis)
○ 피하조직(subcutaneous tissue)

표피는 피부 오염에 의한 침투를 조절하는 중요하며 유일한 층이다. 표피는 각질층으로 알려져 있는 케라틴으로 포장된 바깥 세포층으로 구성된다. 각질

층은 혈관이 전혀 없다. 각질 세포의 세포벽은 화학물질에 저항성이 있으며 비침투성 물질인 케라틴 때문에 두께에 있어서 일반 세포의 두 배 정도이다.

혈관은 대개 피부 표면으로부터 100 ㎛ 정도에 위치한다. 혈관으로 들어가기 위해서 물질은 일반적으로 화학물질의 침투에 저항성이 큰 여러 세포층을 통과하여야만 한다.

각질층의 두께는 몸의 부위에 따라 매우 다르다. 손바닥과 발바닥의 각질층은 400 내지 600 ㎛ 정도로 매우 두꺼우나 팔, 등, 다리 및 배 등은 8 내지 15 ㎛ 정도로 훨씬 얇다. 겨드랑이와 서혜부 안쪽의 각질층이 가장 얇다. 예상할 수 있는 것처럼, 독성물질 침투의 효율성은 표피의 두께에 반비례한다.

표피층을 제거하거나 손상시키는 과정이 선행된다면 생체 이물질의 침투는 훨씬 증가할 것이다. 즉, 찰과상, 생채기나 피부 손상 등은 훨씬 더 쉽게 침투할 수 있게 만든다. 몇몇 산이나 알카리 및 부식성 물질 등은 각질층을 손상시키며 그들 자체나 다른 물질들의 침투를 증가시킬 수 있다. 경피 흡수를 증가시키는 가장 흔한 경우는 피부화상이나 피부염이다.

독성 물질들은 각질층을 가로질러 단순 확산에 의해 이동한다. 표피층 내에 적극적인 전달을 위한 기구는 없다. 극성 혹은 비극성 독성물질들은 서로 다

른 기전에 의해 각질층을 가로질러 확산된다. 극성 (수용성) 물질의 경우는 수분을 함유한 각질층의 외면을 통해 확산된다. 비극성 (지용성) 물질들은 케라틴 섬유 사이의 지용성 물질에 용해되어 확산된다.

수분은 경피 흡수에 있어서 아주 중요한 역할을 한다. 보통 각질층은 체중의 7% 정도로 약간의 수분을 갖는다. 극성 물질은 피부가 완전히 건조된 경우보다 10배 정도 침투하기 쉽다. 수분이 더해지면 극성물질의 경우 3 내지 5배 정도 침투가 증가한다.

피부를 통한 약물의 침투를 증가시키기 위해 사용되는 용매로 dimethyl sulfoxide (DMSO)가 있다. DMSO는 그 기전은 알려지지 않았지만 피부를 통한 화학물질의 침투를 증가시킨다. 지방성분 물질의 제거는 표피에 구멍을 만든다. 그 결과 수분 분자의 치환에 의한 단백질 구조의 가역적인 변화를 야기한다.

피부를 통한 침투에는 상당한 종간 차이가 있고 안전성 검사를 위해 사용되는 종의 선택에 영향을 미칠 수 있다. 원숭이, 돼지, 그리고 기니피그 등은 인간과 아주 유사하다. 쥐나 토끼 등의 피부는 일반적으로 인간보다 훨씬 더 쉽게 흡수되나 고양이의 경우에는 반대이다. 이런 이유로 피부독성 여부 확인을 위한 안전성 검사를 위해서 쥐나 토끼 등이 주로 사용된다.

각질층 외에도, 소량의 화학물질들은 땀샘, 피지선 및 모낭 등을 통해 흡수되기도 한다. 그러나 이런 조직들은 전체 면적의 극히 일부분이므로 경피 흡수에 있어서 중요성은 떨어진다.

일단 어떤 물질이 각질층을 통해 침투하면 표피아래의 진피와 피하조직으로 들어가게 된다. 이런 층들은 확산에 대해 저항성이 훨씬 떨어진다. 진피와 피하조직은 단순 확산에 의해 침투될 수 있도록 구멍이 많고 비선택적인 액체 확산 매질을 가지고 있다. 각질층을 통과한 대부분의 독성 물질들은 진피나 피하조직 통해 쉽게 이동할 수 있으며 진피 내에 있는 많은 수의 정맥과 모세임파선을 통해 전신 순화계로 들어간다.

2.2.5 다른 노출 경로

입, 호흡기 및 피부와 같은 환경, 작업 및 의료적인 물질의 노출 경로 외에 다른 노출 경로들이 의료용 목적으로 사용될 수 있다. 많은 약물들이 주사를 통해 정맥으로 투여 된다.

경피주사(intradermal injection)는 피부에서 직접 이루어지며 각질층 바로 아래에 주사 된다. 조직반응은 경미하고 흡수는 대개 매우 느리다. 주사가 피부 밑으로 이루어진다면, **피하주사**(subcutaneous injection)라 불려진다. 피하조직은 혈관이 매우 많기 때문에 체순환으로의 흡수는 매우 빠르게 이루어진다. 조직 민감도 역시 매우 높으므로 자극 물질들은 통증을 유발하고 염증반응을 유발할 수 있다.

항생제나 백신과 같은 많은 약물들은 **근육조직**(intramuscular route)을 통해 투여 된다. 이런 투여는 과정이 쉽고 피하조직보다 염증반응이 훨씬 적다. 근육을 통한 흡수는 피하조직으로부터의 흡수와 거의 비슷하다.

자극적이거나 즉각적인 반응을 요하는 물질들은 큰 혈관을 통해 직접 투여된다. 정맥이나 동맥을 통해 이루어지는 이러한 투여는 **정맥주사**(intravenous injection) 또는 **혈관주사**(intraarterial injection)로 알려져 있다.

신체의 공동에 직접적으로 투여되는 복강주사는 사람에게서는 드물지만 실험동물연구에서는 흔한 경우이다. 복강으로의 주사는 **복강투여**(intraperitoneal injection)로 알려져 있으며 흉강 내로 투여 된다면 **흉강내주사**(intrapleural injection)로 언급된다. 흉막과 복막은 혈관이 많지 않기 때문에 자극은 경미하고 흡수도 비교적 느리다.

이식(implantation)은 많은 관심을 받고 있는 노출의 또 다른 경로이기도 하다. 현재 많은 수의 약물이나 의료장치들이 몸의 다양한 부위에 이식되고 있다. 호르몬경우처럼 이식된 물질들은 물질이 느리고 오랜 시간에 걸쳐 분비되도록 하기 위해 이용되고 있다. 다른 경우로, 의료장비나 인공렌즈, 건, 인대, 성형구조물 등과 같은 일부 물질들은 흡수되지 않도록 이식된다.

몇 몇 물질들은 사고나 폭력의 결과로 **피부침투**(skin penetration)를 통해서 체내로 들어간다. 이런 경우에 있어서 흡수는 물질의 성질에 크게 달려있다. 총탄과 같은 금속 물질들은 잘 흡수되지 않는 반면에 사고로 피부를 통해 들어온 용해성 물질들은 빠르게 체순환으로 흡수된다.

물질들을 체내의 특정 부위로 투입하는 방법들은 의료분야에서 이용되고 있다. 예로써, **점안법**(conjunctival instillations, eye drops)은 눈의 표면에 고농도의 약물이 필요하며 다른 경로로는 어려울 때 눈의 치료를 위해 사용되고 있다.

특정 조건의 치료를 위해 최소한의 체내 흡수를 유지하며 고농도와 느린 분비가 요구되는 체내 공간에 물질을 놓아두기도 한다. 이런 물질의 예로 **좌약**(suppository)을 들 수 있으며, 밀랍과 같은 잘 흡수되지 않는 물질 내에 약물을 넣어둔다. 좌약의 사용을 위한 일반적인 위치들로는 직장과 질이 있다.

연습문제

문1. 물질이 체외로부터 체내로 이동하는 과정을 나타내는 것은?

1) 분포(distribution)
2) 생체내변환(biotransformation)
3) 흡수(absorption)

흡수는 생체이물(xenobiotic)의 독성동태학에서 일어나는 첫 번째 과정이며 매우 중요한 단계이다. 흡수되지 못한다면 독성물질은 인체에 위해성을 나타낼 수 없다.

문2. 생체이물(xenobiotic)을 신체외부에서부터 독성작용부위까지 이동시키기 위해서 요구되는 것은?

1) 친수성이어야 함
2) 소수성이어야 함
3) 몇 개의 세포막을 통과하여야 함

생체이물(xenobiotic)을 신체외부에서부터 독성작용부위까지 이동시키기 위해서는 몇 개의 세포막장벽을 통과하여야만 한다. 첫 번째 세포막들은 폐 또는 소화관이다.

문3. 세포막의 기본적 구조는?

1) 인지질통로를 가지고 있는 하나의 두꺼운 단백질 층이다.
2) 층 사이에 흩어져 있는 단백질들을 가진 두개의 인지질 층이다.
3) 안쪽 층에 인지질을 가진 콜레스테롤 외부 층이다.

전형적인 세포막은 콜레스테롤 분자로 구성된 지질내부와 인지질 분자가 극성 머리 형태를 취한 이중 인지질막으로 구성되어 있다. 인지질층에 서로 유사한 형태로 마주보고 있다. 다양한 단백질들은 막의 이중지질층에 산재되어 분포한다.

문4. 분자 크기가 큰 소수성분자의 세포막수송과정은 세포막의 지질부위를 경유하여 세포막을 통과하는데 농도차이를 따라 이동하며 에너지

나 담체분자를 요구하지 않는데 이것은?
1) 단순 확산
2) 능동수송
3) 선택적 확산

큰 소수성 분자들은 세포막의 지질부위를 통하여 확산되는데, 이는 그 물질의 지질용해도와 관계하여 수송의 비율이 나타난다. 일반적으로 높은 이온 화학물질들은 낮은 지질용해도를 가지며 지질세포막을 쉽게 통과하지 못한다.

문5. 세포내 이입은 그 세포막이 물질을 둘러싸는 특수한 세포막수송 형태이다. 이 특수한 액체들 또는 매우 작은 입자들을 함입하는 과정에서 세포막을 가로지르는 수송을 하는 세포내 이입은 ?
1) 탐식작용
2) 음세포작용
3) 토세포작용

음세포작용은 세포외액 사이에 부유하는 액체들의 함입 또는 매우 작은 입자들의 함입을 포함한다.

문6. 위(stomach)에서 물질이 흡수될 때 가장 중요한 요인은 무엇인가?
1) 고체인지 액체인지를 구분 짓는 물리적 형태
2) 분자 크기
3) pH

위에서 흡수되는 물질들에서 가장 중요하게 결정되어야만 하는 사항은 pH이다. 약한 유기산들은 확산된 상태, 비이온성, 지용성 형태로 존재 하는데 위내의 높은 산도에서 쉽게 흡수된다. 대조적으로 약한 염기성은 이온화가 심화되어 흡수율이 떨어진다.

문7. 환경물질의 주된 흡수 경로는?
1) 위장관계, 호흡기계와 피부
2) 상처입은 피부와 접촉에 의한 노출

환경 작용물(제제)들은 음식, 물 그리고 공기 등을 오염 시킬 수 있다.그렇기 때문에 이들은 소화되고 흡입되고 또는 피부에 있을 수도 있다.

문8. 가장 흡수가 많이 일어나는 위장관계의 부위는?
1) 위
2) 소장
3) 결장 및 직장

지금까지 가장 흡수가 많이 일어나는 곳은 장이다. 이것은 중성 pH 그리고 수동수송에 의해 쉽게 통과할 수 있는 넓고 얇은 표면 덕분이다. 약염기성, 약산성, 지용성 물질 그리고 작은 분자들은 장을 통하여 인체 내로 효율적으로 들어갈 수 있다. 더욱이 특수한 담채매개와 능동수송시스템이 존재한다.

문9. 다음 중 흡입된 물질이 체내로 가장 잘 흡수될 수 있는 경우는 어떤 것인가?
1) 고지용성이며 비극성인 물질
2) 크기가 크고 불수용성인 물질
3) 고수용성이며 크기가 작은 물질

소화기나 피부를 통한 흡수와는 달리, 수용성의 기체와 물질들이 폐꽈리로 부터 훨씬 쉽게 흡수될 수 있다. 1 ㎛ 미만의 미립자들은 폐꽈리까지 침투할 수 있으며 그곳에 축적되거나 흡수될 수 있다.

문10. 2 내지 5 ㎛ 크기의 물질들은 호흡기의 어느 부위에 가장 잘 걸리나?
1) 비인두 부위
2) 기관 및 기관지
3) 폐 부위

2 내지 5 ㎛ 크기의 물질들은 기관 및 기관지 부위까지 침투할 수 있다. 1 ㎛ 미만의 미립자들은 폐꽈리 내까지 침투할 수 있으며 그곳에 축적되거나 흡수된다.

문11. 경피 흡수에 있어서 제일 중요한 장벽은?

1) 각질층
2) 진피
3) 피하조직

표피, 특히 각질층은 물질의 피부 오염 후 침투를 조절하는데 있어서 중요한 역할을 하는 유일한 층이다.

문12. 피부를 통한 침투를 증가시킬 수 있는 두 가지 기본적인 요소들은?

1) 중성 pH와 기화성
2) 수분의 증가와 각질층의 손상
3) 물질의 건조와 입자 크기의 증가

수분은 경피 흡수에 있어서 아주 중요한 역할을 한다. 보통 각질층은 체중의 7% 정도로 약간의 수분을 갖는다. 극성 물질은 피부가 완전히 건조된 경우보다 10배 정도 침투하기 쉽다. 수분이 더해지면 극성물질의 경우 3 내지 5배 정도 침투가 증가한다. 표피층을 제가하거나 손상시키는 과정이 선행된다면 생체이물질의 침투는 훨씬 증가할 것이다.

문13. 즉각적인 치료효과가 요구된다면, 투여 경로로 어떤 것이 가장 좋은가?

1) 경피 투여
2) 근육 주사
3) 정맥 주사

체순환계로 주사된 물질들은 직접 즉각적인 반응을 요하는 목표 조직으로 간다.

문14. 다음 중 약물을 이식하는 이유로 옳은 것은?

1) 오랜 기간에 걸쳐 느린 분비가 필요한 경우
2) 물질이 체내에 골고루 분포하기를 원하는 경우
3) 물질로부터의 자극을 줄일 필요가 있는 경우

오랜 기간에 걸쳐 분비되는 이식물을 이용한 치료는 오랜 기간동안 만성적인 화학요법을 하기 위해 이용되는 비교적 새로운 치료법이다.

2.3 분 포

2.3.1 배경

분포(distribution)는 흡수된 부위에서 인체의 다른 부위로 이동되는 과정을 말한다. 이 절에서는 다음 질문에 대한 해답을 찾게 될 것이다.

○ 어떻게 화학물질이 체내에서 이동되는가?
○ 노출 경로에 따라 분포 양상이 변하는가?
○ 화학물질이 모든 장기와 조직에 고르게 분포하는가?
○ 얼마나 빨리 화학물질이 분포되는가?
○ 왜 일부 화학물질은 신속히 제거되는 반면에 다른 화학물질은 체내에 오래 머무는가?

화학물질이 흡수될 때 이 화학물질은 흡수장기(피부, 폐, 위장관)의 세포 인접부위에서 해당 장기의 **간질액**(interstitial fluid, 세포를 둘러싸고 있는 액체)으로 이송된다. 간질액은 전체 체중의 15%를 차지한다. 다른 체액으로는 전체 체중의 40%를 차지하는 **세포내액**(intracellular fluid, 세포의 안쪽에 존재하는 액체)과 체중의 8%를 차지하는 **혈장**(blood plasma)이 있다. 그러나 체액은 서로 나뉘어 있는 것이 아니라 하나의 큰 웅덩이(pool)이다. 신속히 이동되는 혈액에 비해, 간질과 세포내 액은 일정한 구성성분(수분과 전해질)을 가지고 그 위치에 있고 세포 내외로 천천히 이동한다. 간질액에 포함된 화학물질은 혈액에 있는 것과 같이 기계적으로 이동되지 않는다.

독성물질은 다음과 같은 방식으로 간질액을 떠난다;

○ 국부 조직세포로의 이동
○ 말초 혈액과 혈액 순환계로의 이동
○ 임파계(lymphatic system)로의 이동

만약에 독성물질이 혈장으로 들어가면, 결합 혹은 비결합 형태로 혈액을 따라 이동한다. 혈액은 심혈관 순환계(cardiovascular circulatory system)를 통해 체내에서 신속히 이동한다. 반면, 림프액는 임파계를 통해 천천히 이동한다. 흡수된 화학물질의 주된 분포는 혈액을 통해 이루어지며 일부만 림프액을 통해 분포된다. 거의 모든 조직이 혈액을 공급받기 때문에, 인체의 모든 장기와 조직은 잠재적으로 흡수된 화학물질에 노출된다.

인체 세포와 조직에 화학물질이 분포하기 위해서는 독성물질이 여러 종류의 세포막을 투과해야 한다. 먼저 모세혈관의 세포와 그 후 표적 장기의 세포를 통과해야 한다. 세포막 통과와 관련하여 앞에서 언급한 요인들은 이러한 다른 세포막에도 적용된다. 예를 들면, 농도구배, 분자량, 지질용해도, 그리고 극성이 중요해서 고농도의 작고, 비극성 독성물질이 가장 쉽게 흡수될 것이다.

생체이물(xenobiotics)의 분포는 혈장 단백질과 결합에 상당히 영향을 받는다. 몇몇 독성물질은 이러한 혈장단백질(특히 알부민)에 결합하여 잠재적인 세포 상호작용에서 독성물질을 제거한다. 순환하는 혈액 내에서, 비결합(유리)체는 결합체와 평형을 이루고 있다. 그러나 유리된 물질만이 모세혈관 막을 통과할 수 있다. 그래서 대부분 결합된 물질들은 평형의 면과 체내 분포의 면에서 제한을 받는다. 혈장에서 단백질 결합은 분포에 영향을 받고, 체내 반감기가 증가되고, 독성의 용량역치에 영향을 받는다.

생체이물의 혈장 내 수준은 일반적으로 작용부위에서 독성물질의 농도를 반영하므로 중요하다. 이런 체액 내외로 독성물질의 수동 확산은 주로 독성물질의 농도 구배에 의해서 결정될 것이다. 독성물질이 분포된 체액의 총 용적은 농도의 **외형 용적**(apparent volume of distribution, V_D)이다. 이 V_D는 리터로 표시된다.

만약 독성물질이 혈장액에만 분포된다면, V_D가 높고; 만약 독성물질이 모든 장소(혈장, 간질, 세포내 액)에 분포된다면 희석이 많이 되고 V_D가 낮을 것이다. 유효 결합은 혈장액 내 유리된 독성물질의 농도 혹은 V_D를

감소시킨다. V_D는 신속한 축적, 생체변환, 혹은 제거되는 독성물질에 의해 영향을 받을 수 있다. 독성학자는 독성물질이 체액에 얼마나 광범위하게 분포되었는지를 알기위해 독성물질의 V_D를 결정한다. 분포량은 다음 식에 의해 계산될 수 있다:

$$V_D = \text{용량 (㎎) / 혈장 농도 (㎎/L)}$$

분포량은 얼마나 광범위하게 독성물질이 인체에 분포되어 있는지를 추정하는데 유용하다. 예를 들면, 매우 높은 외형 V_D는 독성물질이 특정 조직이나 지방조직과 같은 저장부위에 분포되어 있다는 것을 나타낸다. 더욱이, 독성물질의 체내 부하(burden)는 다음 식을 이용하여 V_D의 지식에서 추정할 수 있다.

$$\text{체내 부하 (㎎) = 혈장 농도 (㎎/L)} \times V_D \text{ (L)}$$

일단 화학물질이 혈류에 있다면 이것은 다음과 같은 형태 중 하나를 취하고 있을 것이다.

○ 배설
○ 저장
○ 다른 화학물질(대사물)로 생체변환
○ 대사물의 배설 또는 저장
○ 화학물질이나 그 대사물이 세포 구성요소와 상호작용 혹은 결합

대부분의 화학물질은 일부 생체변환된다. 다양한 화학물질이 생체변환되는 정도와 어떤 화학물질과 그 대사물이 저장 혹은 배설되는 정도는 노출의 특성(용량, 빈도, 노출경로)에 따라 다르다.

2.3.2 노출경로의 영향

노출 경로(route of exposure)는 혈액이나 림프액내 특정 부위에서 독성물질(혹은 그 대사물)의 농도에 영향을 미칠 수 있는 중요한 요인이다. 이러한 과정은 생체변환, 저장, 제거(그리고 독성)의 정도가 화학물질이 체내에 이동될 때 시간과 경로에 따라 영향을 받을 수 있기 때문에 중요하다. 예를 들면, 화학물질이 체내 다른 기관으로 이동되기 전에 간으로 가면, 대부분이 신속히 생체변환된다. 이러한 경우, 그 후의 독성물질의 혈액 내 농도는 줄어들거나 없어질 수 있다. 이것은 이러한 물질의 잠재적 독성에 현격하게 영향을 미칠 수 있다.

이러한 현상은 **위장관(gastrointestinal tract)**을 통해서 흡수된 독성물질에서 자주 발생한다. 위장관의 혈관계로 흡수된 독성물질은 혈액을 따라 간문맥계를 통해 간으로 이송된다. 이것은 복강 주사를 통해 처치되는 드문 약물들에서도 나타난다. 대부분의 복강 혈액은 문맥계로 들어가서 간으로 즉시 퍼진다. 간장의 혈액은 심장, 폐를 거쳐 다른 장기로 간다. 그래서 위장관이나 복강에서 들어오는 독성물질은 즉시 생체변환이 될 수도 있고 간에서 배설되거나 폐에서 제거된다. 이것은 종종 초회통과효과(first pass effect)라고 부른다. 예를 들면, 프로판올(propranolol) 제제(심장 진정제)의 처음통과 생체변환은 경구투여 시 약 70%이다. 그래서 정맥투여 대응 용량과 비교했을 때 혈액 농도가 약 30% 정도밖에 되지 않는다.

폐와 피부를 통해 흡수되는 독성물질은 혈액으로 들어가고 심장과 전신순환으로 이동된다. 그래서 이런 독성물질은 간으로 가기 전에 여러 장기에 분포되어서 처음통과효과에 영향을 받지 않는다. 정맥이나 근육 주사제도 역시 마찬가지이다.

장관의 임파에 들어간 독성물질은 처음에는 간으로 가지 않지만 천천히 전신순환으로 들어간다. 임파에 의해 이동되는 독성물질의 비율은 혈액에 의해 운반되는 것보다 훨씬 적다.

독성물질의 혈중 농도는 흡수 부위뿐만 아니라 생체변환과 배설 정도에 따라 영향을 받는다. 일부 화학물질은 신속히 생체변환 및 배설되는데 반해 다른 화학물질은 서서히 생체변환 및 배설된다.

2.3.3 분포모델

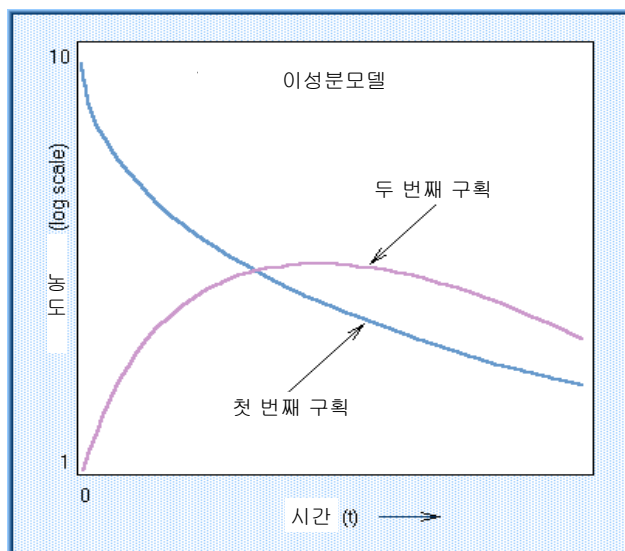
분포(Disposition)는 분배, 생체내변환 그리고 배출의 모든 과정들을 통합할 때 종종 사용되는 용어이다. 분포모델(Disposition model)은 시간이 변함에 따라 체내에서 독성물질이 어떻게 움직이는지를 묘사할 때 사용되었다.(또한 kinetic model로 알려졌다.)

분포모델은 그 화학물질들이 도달하는 생체부분(구획)들의 수를 칭할 때 사용된다. 예를 들면, 혈액은 하나의 부분이다. 지방조직, 뼈, 간, 신장, 뇌들은 다른 중요한 부분들이다.

역학모델(Kinetic model)들은 단일성분개방형모델(one-compartment open model)이나 이성분개방형모델(two-compartment open model) 또는 다성분모델(multiple compartment model)이 될 수도 있다.

단일성분모델(one-compartment model)은 체내 잔류량에 비례하는 속도와 양으로 제거되고 체내에서 균일하며 순간적으로 분배되고 소개되는 물질의 분포를 설명한다. 이것은 일차 속도식으로 알려져 있고, 시간에 대한 직선함수로서 혈액내의 농도의 log로 나타낸다.

화학물질의 **반감기(half-life)**는 혈장으로부터 손실된 화학물질의 양이 1/2이 될 때까지 걸리는 시간을 간단하게 표현한 단일성분모델을 따른다. 단지 몇 개의 화학물질만이 실제로 간단하고, 일차이며 단일성분모델을 따른다.

대부분의 화학물질들은 적어도 이성분모델(two-compartment model)의 용어로 역학을 설명할 필요가 있다. **이성분모델(two-compartment open model)**에 있어서 화학물질은 한 구획안에 들어가고 분배한다. 그것은 보통 혈액이다. 그리고 그것으로부터 다른 구획으로 분배되어 제거될 수도 있고, 처음 구획으로 되돌아 갈수도 있다. 첫 번째 구획에서의 농도는 시간이 지남에 따라 서서히 감소한다. 두 번째 구획에서의 농도는 상승하고 정점을 그리며 계속해서 체내에서 제거되는 화학물질로서 감소된다.

활동력 있는 양상을 띠는 화학물질의 반감기는 이성분모델에 꼭 맞으며 종종 “생물학적 반감기”로 언급된다. 이것은 보통 생체이물의 활동성 척도로서 주로 사용된다.

종종 체내 화학물질의 운동성은 이런 모델들의 어느 한쪽에 의해서 적절하게 설명되지 않을 수 있다. 장기간 저장되는 화학물질이 갈지도 모르는 몇몇 주변 생체 구획들이 있기 때문이다. 게다가 화학물질의 제거와 생체변형은 간단한 과정이 아닐지도 모르고 혈액수준의 변화로서 다른 속도에 기인할 지도 모른다.

2.3.4 분포에 대한 구조적인 장애요인들

기관들과 조직들은 그들이 받거나 노출되는 화학물질의 양이 다르다. 이것은 근본적으로 두 가지 요인에 기인하는데, 하나는 특정 조직을 통과하여 흐르는 **혈액량**이고, 다른 하나는 체내 독성물질 출현을 감소시키기 위한 **특별한 “장벽”의 존재**이다. 보다 큰 혈액량을 갖는 기관들은 잠재적으로 주어진 독성물질을 더 많이 축적시킬 수 있다. 총 심장 산출량이 많은 부분을 받는 생체 기관으로는 간 (28%), 신장 (23%), 심장근, 뇌가 있다. 뼈와 지방조직들은 비록 많은 독성물질이 1차적으로 저장되는 곳이지만, 상대적으로 낮은 혈류 속도를 가진다. 이는 독성물질이 지방에 잘 녹고 뼈에서 공통적으로 발견되는 미네랄들과 쉽게 결합(복합체, complex)을 이루는 것들로 잘 알 수 있다.

조직친화력(Tissue affinity)은 축척되는 독성물질 농도의 정도를 결정한다. 사실, 몇몇 조직들은 특정 화학물질에 대해서 높은 친화력을 갖고 더 낮은 혈류 속도에도 불구하고 높은 농도로 독성물질이 축적될 수 있다. 예를 들면, 지방 조직은 상대적으로 낮은 혈액 공급에도 불구하고 지용성 독성물질을 농축한다. 일단 이런 저장 조직에 축척되면, 독성물질들은 장기간 잔류가능성이 있는데 이는 그들의 조직 내 용해도와 상대적인 낮은 혈류속도 때문이다.

분포가 일어나는 동안, 모세관들로부터 다양한 조직이나 기관으로 독

성물질이 통과하는 경로가 모두 같지는 않다. 특정 기관이나 조직으로 들어가려는 독성물질은 **구조적 장벽**(Structural barrier) 때문에 침투에 한계가 있다. 뇌, 태반, 고환에 일차적인 장벽이 존재한다.

혈액-뇌장벽(Blood-brain barrier)는 대부분의 독성물질들로부터 뇌를 보호한다. 성상세포(astrocytes)라 불리는 특별한 세포는 모세관 내피 세포층과 뇌의 신경세포 사이의 벽을 형성하는 많은 작은 돌기를 갖고 있다. 인접한 내피 세포들 사이의 매우 빽빽한 경계면과 성상세포 벽의 지방은 수용성 분자들의 통과를 제한한다. 혈액-뇌장벽(Blood-brain barrier)은 완전히 통과할 수 없는 것은 아니지만, 산소를 포함한 필수 영양분들은 통과를 허용하는 반면 뇌 조직으로 들어가는 독성물질들의 속도를 낮춘다.

태반장벽(Placental barrier)는 모계 순환에 분배되는 많은 독성물질들로부터 민감한 태아와 태아의 정상적인 발달을 보호한다. 이 장벽은 태반에서 모계와 태아 순환 혈관들 사이에서 몇몇의 세포층을 구성한다. 그 세포막의 지질들은 수용성 독성물질들의 확산을 제한한다. 그러나 영양분들, 기체들 그리고 자란 태아의 배설물들은 태반 장벽을 통과할 수 있다. 혈액-뇌장벽(Blood-brain barrier)의 경우처럼, 태반 장벽은 완전히 통과할 수 없는 것은 아니며, 엄마로부터 태아로의 대부분의 독성물질의 확산을 효과적으로 감소시킨다.

2.3.5 저장소

생체조직에서 독성물질을 **저장**(Storage)은 드물지 않게 볼 수 있는 일이다. 독성물질이 혈장으로 흡수된 초기에는 혈장단백질과 결합하고 있을 수도 있다. 이것은 단백질과 결합하여 독성물질이 화학물질의 잠재적 독성을 나타내지 못하게 하는 저장의 한 가지 수단이다. 알부민은 독성물질과 결합하는 가장 풍부한 혈장 단백질이다. 정상적 상황에서 독성물질은 상대적으로 짧은 시간에 알부민과 결합한다.

독성물질 저장에 대한 근본적인 장소는 지방 조직, 뼈, 간 및 신장이다.

지용성 독성물질들은 종종 **지방 조직**(adipose tissues)에 저장된다. 지방 조직은 생체의 몇몇 부분에 위치하지만 주로 피하지방으로 존재한다. 지용성 독성물질들은 지방 조직들안에 triglyceride들과 함께 쌓인다. 지방은 혈액과 지속적으로 교환되므로 독성물질들은 자동적으로 혈액 속에 들어가 재분포 되어 다른 지방 조직 세포에 더 많이 축적되거나 제거 된다.

다른 주요한 저장소(Storage Sites)로는 **뼈**가 있다. 뼈는 단백질과 수산화인회석의 염 화합물로 구성되어 있다. 뼈는 혈액 공급량이 적지만 살아있는 기관이다. 뼈를 형성하는 정상적인 과정들 동안에 칼슘과 수산화이온이 결합하여 칼슘수산화인회석 구조를 형성한다. 주된 요소들인 몇몇 화학물질이 주된 원소인 칼슘과 수산화이온의 반응경로를 따르므로 뼈 조직 속에서 칼슘수산화인회석의 자리와 치환될 수 있다. 예를 들면 스트론튬(Sr)이나 납(Pb)은 칼슘(Ca)으로 치환될 수 있고, 불소 이온(F^-)은 수산화 이온(OH^-)으로 치환될 수 있다. 뼈는 정상적인 조건하에서 계속적으로 개조된다. 칼슘과 다른 미네랄들은 계속적으로 평균 약 매 10년마다 재흡수 되고 대체된다. 그러므로 조직에 저장된 다른 독성물질도 결국에는 순환계에 다시 들어가기 위해 방출된다.

간은 몇몇 독성물질들에 대한 저장 장소이다. 간은 혈류 속도가 크고, 간의 간세포 (hepatocyte, liver cell)는 독성물질을 포함하는 화학물질들과 결합하는 단백질을 포함한다. 간과 함께 신장 또한 높은 혈류속도 때문에 고농도의 독성물질에 우선적으로 노출되는 기관이다. 신장에서의 저장은 신원(nephron, 뇨형성의 기능적 단위)의 세포들과 관련이 있다.

연습문제

문1. 섭취된 독성물질이 흡수될 때, 이 물질은 위장관의 세포 인접 부위의 무엇을 통과하는가?

1) 세포간 액
2) 위액
3) 간질액

화학물질이 흡수될 때 이 화학물질은 흡수장기(피부, 폐, 위장관)의 세포 인접부위에서 해당 장기의 간질액(세포를 둘러싸고 있는 액체)으로 이송된다.

문2. 분포의 외형용적 (V_D)은 무엇을 나타내는가?

1) 독성물질이 분포된 체액의 총 용적
2) 독성물질이 용해된 혈장액의 양
3) 독성물질이 포함된 간질액의 양

분포의 외형용적 (V_D)은 독성물질이 분포된 체액의 총 용적을 의미한다. 이것은 간질액, 세포간 액, 그리고 혈장액으로 구성되어 있다. 흡수 직후, 독성물질은 비록 농도는 상당히 다를 지라도 이 3종류의 체액 모두에 분포된다. 독성물질이 한 종류의 체액에만 분포하는 것은 드물다.

문3. 위장관에서 흡수된 독성물질과 피부나 호흡을 통해서 흡수된 독성물질의 분포에서 주된 차이는?

1) 독성물질이 더 많은 장기에 분포
2) 흡수된 독성물질의 더 많은 양이 신체의 먼 부위에 분포
3) 독성물질이 간을 먼저 통과한 후 전신순환계로 이동

위장관의 혈관계로 들어간 독성물질은 간문맥계를 통해 간으로 직접 이동된다. 그래서 독성물질은 간에서 직접적인 생체변환이나 배설이 된다. 이것은 종종 초회통과효과(first pass effect)라고 부른다.

문4. 분포모델이 의미하는 것은 ?

1) 시간에 따라 독성물질이 체내에서 어떻게 움직이는가 하는 것
2) 몸이 어떻게 독성물질을 제거하는가 하는 것
3) 간에서 일어나는 독성물질의 생체내변환 방식

역학모델로도 잘 알려져 있는 분포모델은 독성물질이 시간에 따라 신체 각 부위로 어떻게 옮겨가는가를 설명한다.

문5. 기관들은 그들 내의 독성물질의 농도가 크게 다른데 이는 일차적으로 다음의 요인 때문이다.

1) 신장에 의한 독성물질의 제거 때문이다.
2) 독성물질이 혈장에서 재빨리 분해되므로 심장에서 멀리 떨어진 기관은 독성물질의 농도가 낮다.
3) 혈류의 양과 흡수하는데 있어 특별한 장벽의 존재 때문이다.

기관이나 조직은 그들이 노출되거나 받은 화학물질의 양이 다르다. 이것은 다음의 두 가지 요인이 주된 이유이다. 특정한 조직을 지나가는 혈류의 양과 독성물질의 침투를 늦추는 특별한 장벽의 존재 때문이다. 많은 양의 혈액을 공급받는 장기는 보다 많은 독성물질이 축척될 가능성이 있다.

문6. 태반장벽은 모체의 혈액에 존재하는 독성물질로부터 태아를 보호한다. 이유는?

1) 모체의 혈액에 존재하는 물질은 태반혈액으로 들어가기 위하여 여러 겹의 세포막을 통과하여야 하므로
2) 태반은 태아를 순환하는 혈액을 포함하고 있지 않으므로 모체의 혈액으로부터 독성물질을 흡수할 수 없다.
3) 모체 혈액내의 독성물질은 보통 지용성인데 태반세포막을 통과하려면 수용성이여야 하므로.

태반장벽은 모체순환계에 분포하는 대부분의 독성물질로부터 예민한 태아와 태아의 정상적인 발달을 보호한다. 이 막은 태반에서 모계와

태아의 순환계 사이에 여러 겹의 세포막을 이루고 있다. 세포막의 지방은 수용성인 독성 물질의 확산을 대부분 막아준다.

문7. 독성물질을 가장 빈번히 저장하는 인체부위는 ?

1) 부신(adrenal gland), 갑상선(thyroid gland), 췌장(pancreas)
2) 지방조직, 뼈, 간, 신장
3) 골격근(skeletal muscle), 연골(tendons), 다리관절(leg joints)

독성물질의 주된 저장소는 지방조직과 뼈, 간 그리고 신장이다. 지용성 독성물질은 지방조직에 저장된다. 칼슘과 수산화 이온의 반응경로를 따르는 화합물들은 뼈에 저장된다. 간과 신장세포에는 고농도의 독성물질이 축적된다.

2.4 생체내변환

2.4.1 배경

생체내변환(biotransformation)은 물질이 체내에서 한 형태의 화합물에서 다른 변화된 형태로 바뀌는 과정을 말한다. **대사**(metabolism)라거나 **대사변환**(metabolic transformations) 같은 단어는 생체내변환과정에서 흔히 쓰인다. 그러나 대사라는 말은 때때로 변환과정에 꼭 들어맞지 않는 경우도 있고 독성역학의 다른 면을 포함할 수도 있다.

생체내변환은 음식과 산소 등과 같은 흡수한 영양소를 신체의 정상적인 기능을 하는데 필요한 물질로 변환하여 생존을 위한 불가결한 것이다. 몇몇 제약에 있어 치료효과를 나타내는 성분은 흡수한 약물이 아니라 그 대사산물인 경우가 있다. 예를 들어 고혈압을 완화하는 약물인 페녹시벤자민(상품명:디벤질린)은 대사산물로 변화된 성분이 약효를 나타낸다. 생체내변환은 또한 유독한 생체이물과 체내에서 발생한 찌꺼기들(body waste)을 덜 유독한 물질로 전환하여 물질이 체내에서 배설되도록 하는 방어기작에 중요한 역할을 수행한다.

독성물질(toxicants)은 비극성이며 지질친화성이고 분자량이 작아서 피부나 소화관 그리고 폐의 세포막을 쉽게 통과하여 흡수된다는 것을 기억할 수 있을 것이다. 이러한 화학적 물리적 특성들이 한 화합물이 전신에 분포하고 조직세포에 침투하는 정도를 좌우한다. 지질친화성 독성물질은 체내에서 제거하기가 힘들어 축적되며 따라서 위해성의 정도도 증가할 수 있다. 그러나 대부분의 지질친화성 독성물질은 친수성 대사체로 변환되어 특정한 세포의 막을 통과하기 어렵게 한다. 친수성 화합물들은 지질친화성 물질보다 체내에서 제거되기가 쉽다. 그러므로 생체내변환은 체내 방어기작의 열쇠역할을 한다고 할 수 있다.

다행으로 인체는 체내 찌꺼기(body waste)와 마찬가지로 대부분의 생체이물을 체내변환 할 수 있는 잘 발달된 능력을 갖고 있다. 예를 들면, 제거해야하는 체내찌꺼기인 헤모글로빈은 적혈구에서 산소를 운반하는 철

단백질복합체이다. 헤모글로빈은 적혈구의 정상적인 분해과정에서 유리되어 나온다. 정상적인 상황에서 헤모글로빈은 처음에 헤모글로빈 대사산물의 하나인 빌리루빈으로 체내변환 된다. 빌리루빈이 높은 농도로 존재하게 되면 신생아의 뇌에 유독하며 영구적인 손상을 준다. 간에서 지질친화성 빌리루빈 분자의 생체내변환는 물에 녹을 수 있는 친수성대사체를 생성하여 담즙으로 분비하여 변으로 제거된다.

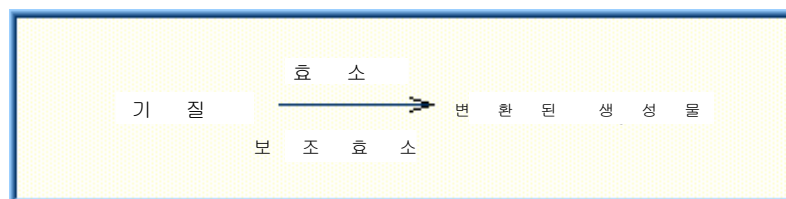
생체내변환과정이 완벽하지는 않다. 생체내변환이 보다 독성이 낮은 대사산물로 만들 때 그 과정을 **해독과정(detoxification)**이라 한다. 그러나 대사산물이 본래의 물질보다 유독한 경우도 많다. 이런 경우를 **생체활성(bioactivation)**이라 한다. 때때로 생체내변환은 세포내 거대분자(macromolecules) (예:DNA)들과 반응하는 비정상적으로 높은 반응성을 가진 대사산물을 생성할 수도 있다. 이것은 암이나 선천성 기형과 같은 매우 치명적인 효과를 가져 올 수도 있다. 염화비닐이 생체내변환에 의하여 염화비닐에톡사이드가 되어 DNA나 RNA와 공유결합을 형성하는 단계는 간에서 암을 유발한다.

2.4.2 화학반응

화학반응(chemical reaction)은 체내에서 끊임없이 일어나고 있다. 그것들은 새로운 조직을 형성하고 오래된 조직을 분리하고 음식을 에너지로 전환하고 노폐물을 폐기하고 독성 생체이물을 제거하는데 관여하는 삶의 정상적인 일면이다. 체내에는 방대한 화학반응의 집합이 있고 이것들은 잘 조직화 되어 있고 필요에 따라 일어난다. 대부분의 이러한 화학반응은 효소라고 일컬어지는 특별한 단백질이 반응을 촉매하여 가속화시키기 때문에 충분한 속도로 일어난다. 촉매란 화학반응에서 자신은 영구적인 화학적 변화가 없이 다른 물질의 반응을 가속화 시키는 물질을 말한다.

효소(enzyme)란 체내에서 일어나는 거의 모든 생화학반응의 촉매이다. 이러한 효소가 없이는 본질적으로 생체내의 생체내변환 반응은 천천히 일어나거나 거의 일어나지 않아 건강에 큰 문제를 일으킨다. 예를 들어 페닐케톤뇨증(PKU)을 가진 사람은 인공감미료인 아스파탐(상품명:Equal)을

이용할 능력이 없다. 아스파탐은 기본적으로 페닐알라닌이며 이는 단백질을 함유한 대부분의 식품의 천연 구성요소이다. 어떤 사람은 유전적으로 페닐알라닌을 다른 아미노산인 타이로신으로 전환시키는 효소가 결여된 체 태어난다. 그 결과 페닐알라닌이 체내에 쌓여 심각한 정신지체를 야기한다. 아기들은 태어나면 PKU에 대한 점검을 해야 한다. PKU로 진단받은 아기들은 유아기와 아동기에 페닐알라닌의 섭취를 제한하는 특별한 식이를 해야 한다.

이러한 효소반응이 항상 단순한 생화학반응으로 일어나지는 않는다. 어떤 효소들은 그들의 촉매활성이 일어나기 위해 먼저 기질(substrate:촉매화가 일어날 물질)에 보조효소(co-enzyme)나 보조인자(cofactor)가 결합되어야하는 경우도 있다. 이러한 보조인자는 대부분의 세포에서 정상적인 구성요소로 존재하며 종종 영양소를 에너지로 전환하는 기본적인 반응에 포함되기도 한다(비타민류는 보조인자의 예이다). 생체이물의 변환에서 중요한 역할을 하는 것이 약물이나 화학적 생체변환(chemical transforming) 효소이다.

기질과 효소, 보조효소 그리고 변환된 생성물의 관계가 아래 그림에 나와 있다.

대부분의 생체변환(biotrasforming)효소는 분자량이 큰 단백질이며 펩타이드결합으로 연결된 아미노산 사슬(chain)로 구성되어 있다. 상당히 다양한 생체변환효소가 있는데 대부분의 효소는 소수의 기질반응만을 촉매한다. 이는 효소가 높은 특이성(specificity)을 가지고 있음을 뜻한다. 효소가 많은 다른 화합물들을 만날 수도 있지만 구조적으로나 공간배열이 효소와 꼭 맞아들 수 있는 기질이라고 불리는 그러한 화합물들과만 결합하여 반응이 일어난다.

이것을 열쇠와 자물쇠 관계로 표현하기도 한다. 그림에서 보여 진 데로 기질이 효소의 구조에 꼭 들어맞으면 효소-기질 복합체를 형성한다. 이것이 효소와 기질을 반응하게 하여 서로 다른 두 개의 생성물을 형성한다. 기질이 효소에 맞지 않으면 복합체가 형성되지 않아 더 이상의 반응이 일어나지 않는다.

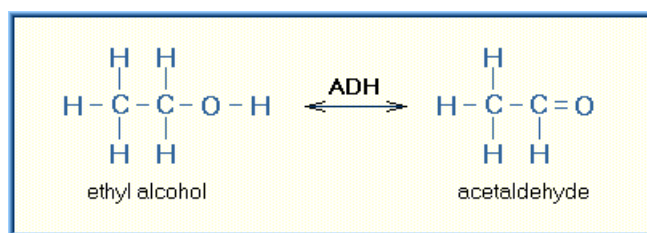
절대특이성 (Absolute specificity)	효소가 단 하나의 반응만 촉매함
군특이성 (Group specificity)	효소가 아미노기나 인산기 또는 메틸기 같은 특별한 작용기를 가진 한 종류의 분자에만 반응함
결합특이성 (Linkage specificity)	효소가 나머지 분자구조에는 상관없이 특별한 형태의 결합에만 반응함

효소의 종류도 절대적 특이성을 가진 것부터 광범위한 특이성이나 서로 겹치는 특이성을 가진 것들까지 다양하다. 일반적으로 크게 세 가지 종류의 특이성으로 나눌 수 있다.

예를 들어 포름알데히드탈수소화효소는 포름알데히드의 반응만 촉매하므로 절대특이성을 갖고 있다. 아세틸콜린에스테르화효소는 신경전달물질인 아세틸 콜린의 변환에만 관여하므로 절대특이성이다. 알코올탈수소화효소는 에탄올과 메탄올을 포함한 몇 종류의 서로 다른 알코올을 생체변환시키므로 군특이성을 갖고 있다. 질소산화(N-oxidation)는 질소와 산소를 교환할 때 질소결합의 반응에 촉매작용을 할 수 있다.

효소라는 이름 때문에 처음에 혼돈될 수가 있다. 그러나 펩신이나 트립신같이 처음부터 효소로 연구된 몇 가지를 제외하고는 관례에 따라 효소라는 이름이 적용된다. 효소의 이름은 끝이 “아제(ase)"로 끝나고 보통은 작용하는 기질과 촉매하는 반응의 분류를 결합하여 지어진다. 예를 들면 알코올탈수소화 효소는 알코올에서 수소를 제거하는 생체변환을 시키는 효소이다. 그 결과 완전히 다른 화합물인 케톤이나 알데히드가 만들어진다.

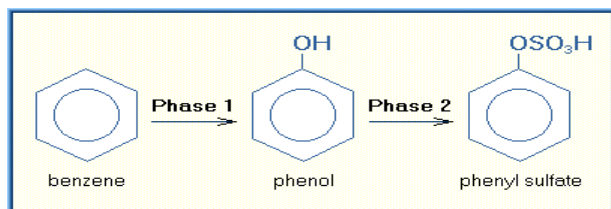
에탄올의 아세트알데히드로의 생체내변환이 아래에 묘사되어있다.

ethyl alcohol ⇌(ADH) acetaldehyde

ADH=알코올탈수소화효소
NAD=니코틴아미드아데닌이헥산(공통적인 세포내 환원제)

이제까지 특정한 생체이물의 변환이 이로울지 해로울지를 알아보았고 그것은 아마도 투여용량(dose)과 환경에 따라 다를 것이다. 그 좋은 예가 보통 고통을 줄이고 열을 내리는데 쓰는 아세트아미노펜(상품명:타이레놀)의 생체내변환일 것이다. 규정된 양을 섭취하였을 경우는 원하는 치료효과가 거의 독성이 없는 상태에서 나타난다. 그러나 과량을 섭취하였을 경우 간독성이 나타난다. 이것은 아세트아미노펜이 보통 빠른 생체내변환으로 대사산물이 생성되어 소변과 대변으로 빨리 제거되기 때문이다.

높은 투여용량(dose)에서 효소의 정상치는 고갈되어 아세트아미노펜은 부가적인 생합성 경로를 통해 반응이 진행되어 반응성이 높은 대사산물을 생성하여 간에 독성을 일으킨다. 이러한 이유로 타이레놀의 사용자들은 규정된 양을 4-6시간마다 먹도록 한 것보다 자주 먹는다거나 24시간에 4번 이상 먹지 못하도록 경고를 받는다. 생체내변환 효소는 다른 대부분의 생화학물질과 마찬가지로 정상적인 량을 유지하고 있고 어떤 상황에서 인체가 그들을 다시 채울 수 있는 능력을 넘어선 속도일 경우 고갈 될 수도 있다. 이것은 흔히 하는 말로 많으면 독인 경우이다.

생체내변환 반응을 분류하는 것은 산화와 같은 반응의 성질뿐만 아니라 생체이물과 반응하려는 경향과 관련한 정상적인 순서와도 관련이 있다. 보통 Phase I과 Phase II 반응으로 나뉜다. Phase I 반응은 일반적으로 화합물에 작용기를 부가하여 변화시키는 반응이다. 이것은 기질이 Phase II 효소에 적합하도록 만들어 다른 기질과 결합할 수 있도록 한다. Phase II 반응은 변성된 생체이물이 다른 기질과 결합하도록 하는 그러한 효소반응으로 이루어져 있다. 결합된 생성물은 기질보다 큰 분자이며 보통은 그 성질이 물에 녹을 수 있는 극성을 띤다. 따라서 그것들은 쉽게 몸에서 제거될 수 있다. 결합된 물질은 또한 세포막을 통과할 수 있는 능력이 감소된다.

몇몇 경우에 있어 생체이물은 이미 결합할 수 있는 작용기를 갖고 있어 Phase I 반응을 거치지 않고 직접 Phase II 반응을 통해 생체내변환을 일으킨다. 그 좋은 예가 대사산물과 직접결합이 가능한 페놀로서 결합한 후 배출된다. 벤젠의 생체내변환은 Phase I과 Phase II 반응을 다 필요로 하며 아래에 나타낸 바와 같이 벤젠은 Phase I반응(산화)에 의해 페놀로 된다. 페놀은 수산기를 작용기로 갖고 있어 Phase II 황화반응에 의해 황산페닐이 된다.

생체이물에 대한 주요한 변환반응이 아래에 나열되어 있다.

phase I	phase II
산화(Oxidation)	황산 콘쥬게이션
환원(Reduction)	글루쿠로나이드 콘쥬게이션
가수분해(Hydrolysis)	글루타치온 콘쥬게이션
아세틸화(Acetylation)	아미노산 콘쥬게이션

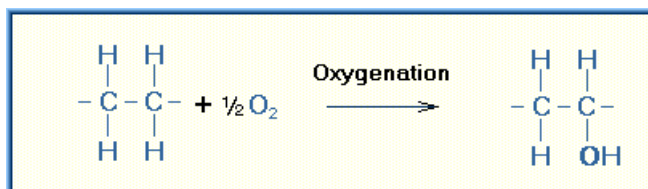
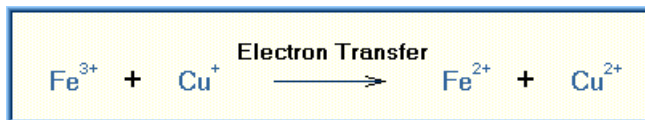
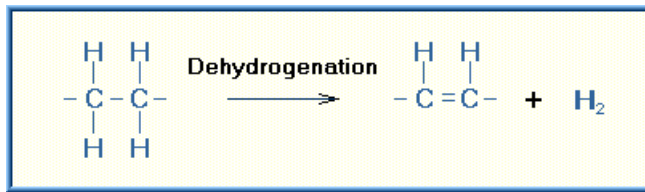
Phase I 반응

Phase I 생체내변환반응은 Phase II 반응에 비하면 간단한 반응이다. Phase I 반응에서는 양하전과 음하전을 띤 작은 극성기가 독성물질에 노출되거나 독성물질에 부가되는 것이다. 세가지 중요한 Phase I 반응은 산화, 환원 그리고 가수분해이다.

산화(oxidation)는 기질이 전자를 잃는 화학반응이다. 기질로부터 전자를 제거하는 반응에는 많다. 산소의 부가가 첫 번째로 발견되는 반응이다. 그리하여 이름이 산화이다. 그러나 많은 산화반응이 산소를 포함하지 않는다. 산화반응의 가장 간단한 형태는 분자로부터 수소를 제거하는 수소제거반응이다. 산화의 또 다른 예는 단순하게 기질로부터 전자를 전달하는 과정으로 이루어진 전자전달반응이다.

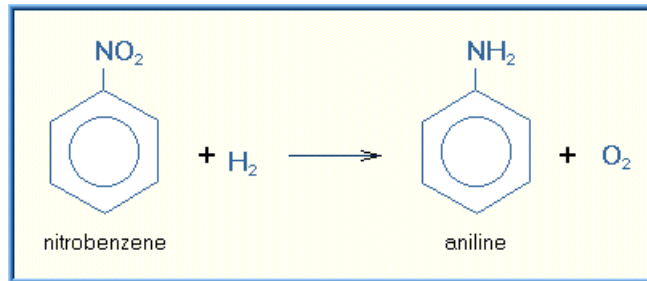
산화반응의 이러한 형태를 아래에 예로 들어 놓았다.

$$-CH_2-CH_2- \xrightarrow{\text{Dehydrogenation}} -CH=CH- + H_2$$

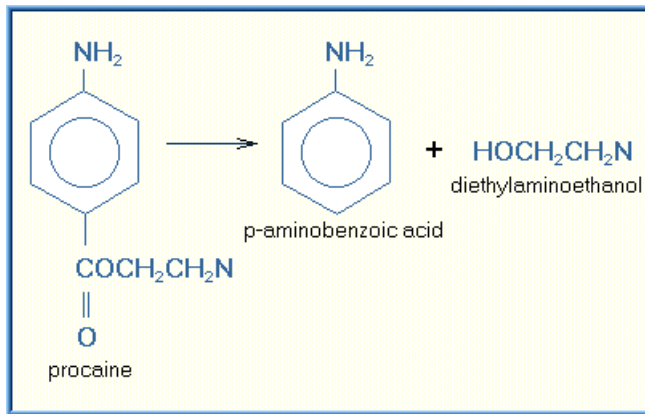
$$Fe^{3+} + Cu^{+} \xrightarrow{\text{Electron Transfer}} Fe^{2+} + Cu^{2+}$$

이 특별한 산화반응과 산화효소는 수도 없이 많으며 몇몇 책에 이와 같은 주제로 소개되어 있다. 대부분의 반응은 반응의 이름이나 포함된 효소를 반영하고 있다. 몇 가지 산화반응을 아래에 열거하였다.

○ 알콜탈수소화(alcohol dehydrogenation)
○ 알데히드탈수소화(aldehyde dehydrogenation)
○ 알킬/아실 수산화(alkyl/acyclic hydroxylation)
○ 방향족수산화(aromatic hydroxylation)
○ 탈아민화(deamination)
○ 탈황화(desulfuration)
○ N-탈알킬화(N-dealkylation)
○ N-수산화(N-hydroxylation)
○ N-산화(N-oxidation)
○ O-탈알킬화(O-dealkylation)
○ 황산화(sulphoxidation)

환원(reduction)은 기질이 전자를 얻는 화학반응이다. 환원은 생체이물내의 산소함량이 감소할 때 주로 일어난다. 환원은 또한 질소-질소 이중결합 (아조 환원)이나 질산기(NO_2)에 일어난다. 종종 그 결과 생겨난 아미노화합물이 산화되어 독성대사산물을 형성한다. 사염화탄소와 같은 몇몇 화합물은 환원되어 생체 조직에서 상당히 반응성이 높은 자유 래디칼

을 형성한다. 그러므로 환원반응은 종종 생체이물을 무독화 하기보다는 활성화하는 결과를 가져온다. 질산기가 환원되는 환원반응의 예를 아래에 나타내었다.

산화반응에 비해 환원반응은 그 종류가 적은 편이다. 각 반응의 특징이 반응의 이름에 잘 나타나 있다. 환원반응의 종류를 몇 가지를 아래에 열거하였다.

○ 아조환원(azo reduction)
○ 할로겐제거반응(dehalogenation)
○ 이황화환원(disulfide reduction)
○ 질산환원(nitro reduction)
○ N-옥사이드환원(N-oxide reduction)
○ 설폭사이드 환원(sulfoxide reduction)

가수분해(hydrolysis)는 독성물질에 물을 첨가하여 두 개의 부분물질이나 보다 작은 물질로 만드는 화학반응이다. 수산기가 하나의 부분물질에 더해지고 수소가 나머지 한 부분에 가해진다. 에스테르류, 아민류, 하이드라진류나 카바메이트류처럼 보다 큰 화합물은 일반적으로 가수분해에 의해 생체내변환이 이루어진다. 부분(국소) 마취제인 프로카인의 생체내변환의 경우 가수분해에 의해 보다 작은 두 개의 화합물로 되는 예를 다음에 그려놓았다.

Phase I 생체내변환을 거치는 독성물질은 충분히 이온화되거나 친수성이어서 더 이상의 생체내변환이 없이 인체로부터 쉽게 제거될 수 있는 물질로 전환되거나 Phase II 생체내변환이 일어나기 쉬운 중간대사체로 전환된다. Phase I 변환에 의한 중간체는 약리학적으로 보다 효과가 있거나 많은 경우 원래의 생체이물보다 독성이 강할 수도 있다.

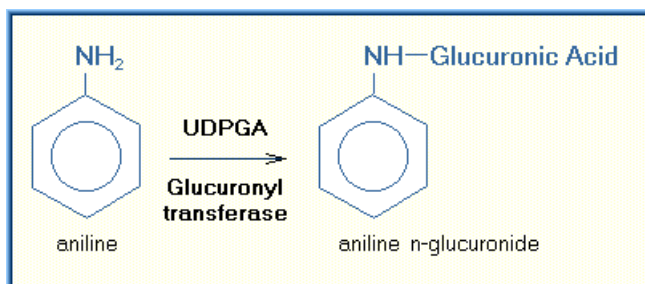
Phase II 반응

Phase I 반응을 거친 생체이물은 이제 수산기, 아미노기, 카르복실기처럼 반응성이 높은 작용기를 함유한 중간 대사체가 된다. 이러한 중간대사체의 대부분은 인체에서 쉽게 제거될 수 있을 정도로 높은 친수성을 갖고 있지 않다. 이러한 대사체들은 Phase II 반응으로 불리는 생체내변환을 다시 한번 거쳐야 한다.

Phase II 반응은 연결·결합 반응이다. 즉 체내에 존재하는 정상적인 분자가 Phase I 대사체의 반응부위에 결합하는 것이다. 그 결과로 결합한 대사체는 원래의 생체이물이나 Phase I 대사체 보다 물에 잘 녹는다. 보통은 Phase II 대사체는 높은 친수성을 갖고 있으며 인체로부터 제거도 쉽게 된다. 주된 Phase II 반응은 :

○ 글루쿠로나이드 결합(glucuronide conjugation) - 가장 중요한 반응

○ 황산결합(sulfate conjugation) - 중요한 반응
○ 아세틸화반응(acetylation)
○ 아미노산 결합(amino acid conjugation)
○ 글루타치온 결합(glutathione conjugation)
○ 메틸화반응(methylation)

글루쿠로나이드 결합(glucuronide conjugation)은 가장 중요하고 흔한 Phase II 반응 중의 하나이다. 독성물질이나 Phase I 대사체에 부가되는 가장 흔한 분자중의 하나가 세포의 일차 에너지 공급원인 보통의 탄화수소(설탕)인 글루코오스에서 유래된 글루쿠로닉산이다. 글루쿠로닉화반응의 부위는 산소나 질소, 황과의 결합을 가진 기질이다. 이것은 빌리루빈, 스테로이드 호르몬 그리고 갑상선 호르몬 같은 내인성 물질과 마찬가지로 생체이물의 많은 영역을 포함한다. 글루쿠로닉화는 생체이물 결합에 있어 다양한 경로를 제공한다. 글루쿠로나이드 결합(glucuronide conjugation)은 보통 독성을 감소시킨다. 예를 들면 발암성 물질의 생성과 같은 몇 몇 악명 높은 예외가 있기는 하다. 글루쿠로나이드 결합체는 일반적으로 보다 친수성이며 결합물의 크기에 따라 신장이나 쓸개로 배출된다. 아닐린의 글루쿠로나이드 결합이 아래에 제시되어 있다.

황산결합(sulfate conjugation)은 많은 생체이물에서 일어나는 또 다른 중요한 Phase II 반응이다. 보통의 경우 황산화는 생체이물의 독성을 감소시킨다. 쓸개로 제거되는 글루쿠로나이드 결합체와는 달리 높은 극성의 황산결합체는 소변으로 쉽게 배출된다. 일반적으로 황산화는 생체이물과 결합하는 경로가 상대적으로 적다. 글루쿠로나이드화와 황산화가 같은 생체이물과 결합하는 경우도 자주 있다.

2.4.3 생체내변환 부위

생체내변환 효소는 체내 전반에 걸쳐 널리 분포되어 있다. 그러나 그 거대한 크기나 높은 생체내변환 효소의 농도로 보아 간이 주된 생체내변환 기관이다. 신장과 폐는 간장 능력의 10~30% 정도로 간 다음으로 중요한 기관이다. 태반, 고환, 내장, 피부는 낮은 능력을 갖고 있다. 간장이 생체내변환의 일차적인 기관이므로 보다 독성이 큰 물질로 활성화된 생체이물의 독성작용으로부터 상처받기가 쉽다.

간세포내에서 변환효소를 함유하고 있는 세포내 조직은 소포체와 세포질의 가용부분에 있는 마이크로좀(microsome, small vesicles)이다. 미토콘드리아나 핵, 그리고 라이소좀은 변환능력이 적은 조직이다.

마이크로좀 효소는 거의 Phase I 반응과 연관되어 있다. 그러나 글루쿠로닉화 효소는 마이크로좀에 같이 있다. 세포질 효소는 세포막 비결합성이며 세포질 내에서 자유롭게 존재한다. 그들은 세포질에 산화와 환원효소를 포함하기는 해도 일반적으로 Phase II 반응과 연관이 있다. Phase I 반응에 포함된 가장 중요한 효소체계는 사이토크롬 P-450 효소체계 이다. 이 체계는 혼합 기능 산화효소(mixed function oxidase: MFO)라 불리기도 한다. 이것은 마이크로좀에서 발견되며 많은 영역의 화합물을 산화시킨다.

간이 대부분의 생체이물을 생체변환 시키고 소화관으로부터 직접 혈액을 공급받는다는 사실은 소화된 독성물질에 의한 손상에도 특히 예민할 수 있음을 반영한다. 소화관계에 나가는 혈액은 일반적인 순환계로 직접 들어가지 않는다. 대신에 간문맥(portal vein)을 통해 간으로 먼저 들어간다. 이것은 초회통과 현상으로 알려져 있다. 간에서 나가는 혈액은 인체에 전신적으로 배분되지만 흡수된 생체이물의 대부분은 이미 무독화 되었거나 활성화된 후이다. 따라서 간은 대부분의 잠재적인 독성화합물을 제거한다고 볼 수 있다. 반면에 어떤 독성대사체는 간에 높은 농도로 존재하기도 한다.

2.4.4 생체내변환의 변형인자

생체내변환의 상대적인 효과는 몇 가지 요인에 따라 다른데 종(species), 연령, 성별, 유전적 다변성, 영양상태, 질병의 유무, 효소작용을 방해하거나 증가시킬 수 있는 물질에의 노출, 그리고 투여용량(dose) 등을 포함한다. 특정한 화합물에 대한 생체변환능력의 종간 차이는 잘 알려져 있다. 그러한 차이가 농약과 같이 상대적으로 인간에게는 무해하면서도 효과적인 화학물질을 개발하는데 이용되는 일반적인 선택적 독성의 기본 개념이다. 예를 들어 포유류에 있어 말라치온은 가수분해에 의해 상대적으로 안전한 대사체로 생체내변환이 되지만 곤충에서는 말라옥손으로 산화되어 곤충을 죽인다.

약품이나 환경 혹은 작업장의 물질들의 안전성 실험(safety test)은 실험동물로 진행된다. 종종 사람과 동물사이의 생체내변환의 차이가 연구실 실험에서 사람에 대한 정보의 부족으로 초기에는 알려지지 않을 수도 있다. 인간은 실험용 설치류보다 글루타민 결합 능력이 높다. 반면에 효소와 생체내변환 반응의 종류는 기본적으로 서로 동등하다. 이러한 이유로 실험동물을 이용하는 다른 화학물질이나 약물의 생체내변환의 결정이 안전성시험과정으로 허용되고 있다.

연령(age)은 생체내변환의 효율에 영향을 미친다. 일반적으로 인간의 태아와 신생아는 생체이물의 생체내변환 능력에 한계가 있다. 이것은 많은 부분, 전부는 아니지만 phase I과 phase II 생체내변환을 촉매화 하는 효소의 유전적 결함에 의한 것이다. 반면에 청년기에는 생체내변환 능력에 변화가 심하고 성인기 초기에는 효소활동이 안정적이다. 생체내변환 능력은 나이가 들어감에 따라 감소된다. 성별은 특이한 생체이물의 생체내변환에 영향을 미칠 수 있다. 이것은 보통 산화되는 사이토크롬 P-450 효소에서 호르몬 연관성 차이에 의해 한계가 생긴다.

생체내변환 능력에 있어 **유전적 다양성(genetic variability)**은 인간 개체사이의 큰 차이를 설명할 수 있다. 특별한 경우 phase II 아세틸화는 인간의 유전적 차이에 의해 영향을 받는다. 어떤 사람은 아세틸화가 빠르

고 어떤 사람은 느리다. 가장 심각한 약물관련 독성이 아세틸화가 느린 사람(slow acetylators)에게서 나타나며 느린 대사인(slow metabolizer)라고 일컬어지고 있다. 아세틸화가 느린 사람(slow acetylators)은 느려진 아세틸화로 인해 혈액이나 조직에 어떤 약물의 농도(혹은 phase I 대사체)가 그들의 독성역치 이상으로 존재하게 된다.

생체내변환 효소의 특별한 유전적 결함을 가진 느린 대사인(slow metabolizers)에게 독성수준을 증가시키는 약물의 예를 아래에 나열하였다.

약 품	약품분류	대사결함	독성효과
아이소니자이드 (Isonizid)	결핵치료제 (antituberculosis drug)	느린 아세틸화 (slow acetylation)	신경과 간의 손상
하이프라라진 (Hypralazine)	고혈압치료제 (antihypertensive drug)	monooxygenase 효소 결함	비정상적혈압강하
답손 (Dapson)	항균제 (antibacterial drug)	느린 아세틸화 (slow acetylation)	전신성홍반성낭창
프리마킨 (Primaquine)	말라리아 치료제 (antimalarial agent)	G6PD 결함	급성 용혈성 빈혈

부족한 **영양섭취(nutrition)**는 생체내변환 능력에 해로운 영향을 끼친다. 이것은 체내에 단백질, 비타민과 필수금속의 농도가 적절하지 못하다는 것이며, 이러한 부족이 생체내변환 효소의 합성능력을 저하시킨다. 많은 질병이 개인의 생체이물의 생체내변환 능력을 약하게 할 수 있다. 좋은 예로 간염(간질환)은 정상인 수준의 절반이하로 간에서의 생체내변환을 감소시키는 것으로 잘 알려져 있다.

효소저해(inhibition)와 효소**유발(induction)**은 생체이물에 노출되는 것과 동시에 혹은 그전에 일어날 수도 있다. 어떤 기질에 노출되는 상황은 특별한 효소를 저해하여 다른 화학물질에 대한 생체내변환 능력을 저해할 것이다. 저해의 주된 기전은 가능한 산화나 결합 효소에 대한 두 기질사이의 경쟁이다. 한 기질의 존재가 두 번째 기질의 대사에 필요한 효소를 다 써버리는 것이다.

효소유발은 이전의 환경 화학물질이나 약물에 노출이 생체이물에 대한 생체내변환 능력이 증가시키는 상황을 말한다. 이전의 노출이 인체를 자극하여 어떤 효소의 생산을 증가시키는 것이다. 효소 활성의 증가는 뒤이어 흡수한 화학물질의 생체내변환을 증가시키는 결과를 초래한다. 효소유발인자로는 알코올, 아이소나자이드, 다중환 할로겐화 방향족 탄화수소(PCB, 예:다이옥신), 페노바비탈, 그리고 담배연기 등이 있다. 가장 흔하게 증가되는 효소반응은 사이토크롬 P-450을 포함한 효소반응이다.

투여용량(dose level)은 생체내변환의 성질에 영향을 미친다. 어떤 상황하에서 낮은 농도로 먹었을 때와 높은 농도로 먹었을 때의 생체내변환이 상당히 다르다. 이것은 독성에 용량역치가 있을 때 발생한다. 생체내변환에 있어 용량과 관련한 변화가 야기하는 기전은 보통 다른 생체내변환 경로가 존재하는 것으로 설명할 수 있다. 낮은 농도에서는 생체이물은 효소의 작용으로 기질을 무독화 하는 생체내변환 경로를 따른다. 그러나 특정한 효소의 능력을 넘어서는 과도한 양의 생체이물이 들어오면 생체내변환 경로가 포화된다. 이러한 경우 생체이물은 독성 대사체를 생산할 수도 있는 다른 생체내변환 경로로 들어갈 수도 있다.

용량에 따른 생체내변환의 차이를 보이는 예로서 아세트아미노펜(상품명:타이레놀)을 들 수 있다. 정상용량에서는 거의 96%의 아세트아미노펜이 황산과 글루쿠로나이드 결합을 통해 독성이 없는 대사체로 생체내변환된다. 4%의 아세트아미노펜은 독성대사체로 산화되는데 이 독성대사체는 글루타치온과 결합하여 배출된다. 권장 치료용량의 7-10배를 먹게 되면 황산과 글루쿠로나이드 결합 경로는 포화되어 더 많은 양의 독성물질이 생겨나게 된다. 게다가 간의 글루타치온도 고갈되게 되면 독성 대사체는 무독화 되거나 체내에서 제거 될 수가 없다. 이것은 간 단백질과 결합하여 치명적인 간 손상을 일으킨다.

연습문제

문1. 생체내변환이 의미하는 것은?

1) 조직내에서 전기하전량을 증가시켜 생체내의 변환을 일으키는 것
2) 새로운 화합물을 다른 화합물로 만드는 체내 화학반응
3) 조직내에서 세포의 한 형태를 다른 형태의 세포로 변환하는 것

생체내변환은 물질이 체내에서 한 형태의 화합물에서 다른 변화된 형태로 바뀌는 과정을 말한다.

문2. 해독과정이란 ( )하는 생체내변환과정이다.

1) 보다 독성이 낮은 대사산물을 생성
2) 보다 독성이 높은 대사산물을 생성

생체내변환의 결과가 보다 낮은 대사산물을 생성할 때 그 과정을 해독과정이라 한다.

문3. 인체에서 화학반응을 가속화시키는 물질은 무엇이라고 알려져 있는가?

1) 아미노산
2) 물질
3) 효소

효소는 인체에서 일어나는 거의 모든 생화학반응을 촉매화하는 단백질이다.

문4. 관례상 특정한 효소의 이름은 어떻게 구성되어 있는가?

1) 기질의 이름과 화학반응의 형태를 결합하여
2) 목적장기와 화학반응의 형태를 결합하여
3) 기질과 독성의 유형을 결합하여

효소는 끝에 아제(ase)를 붙이며 반응하는 기질과 촉매하는 반응의 형태를 결합하여 이름을 짓는다.

문5. 생체내변환반응은 phase I과 phase II로 구별할 수 있다. 근본적인 차이는?

1) phase I 반응은 기질과 결합하는 반면에 phase II 반응은 기질을 산화시킨다.
2) phase I 반응은 일반적으로 작용기를 부가하는 반면에 phase II반응은 기질과 결합을 한다.
3) phase I 반응은 phase II 반응보다 기질을 보다 친수성으로 만든다.

phase I 반응은 일반적으로 화합물에 작용기를 부가하여 변성을 시킨다. 이것은 기질이 phase II 효소에 적합하도록 만들어 다른 기질과 결합할 수 있도록 한다. phase II 반응은 변성된 생체이물이 다른 기질과 결합하도록 하는 그러한 효소반응으로 이루어져 있다.

문6. 산화와 환원반응의 차이는?

1) 산화반응에서는 기질이 전자를 얻는 반면에 환원반응에서는 전자를 잃는다.
2) 산화반응에서는 기질에서 산소가 제거되고 환원반응에서는 산소를 얻는다.
3) 산화반응에서는 기질이 전자를 잃고 반면에 환원반응에서는 전자를 얻는다.

산화는 기질이 전자를 잃는 화학반응이고 환원반응은 기질이 전자를 얻는 화학반응이다.

문7. 생체이물의 생체내변환에서 가장 흔하게 일어나는 결합반응은?

1) 아미노산 결합
2) 글루쿠로나이드 결합
3) 메틸화반응

글루쿠로나이드 결합은 가장 흔하고 중요한 phase II 반응이다. 글루쿠로나이드화는 생체이물결합에서 다양한 경로를 갖고 있다.

문8. 생체이물을 생체내변환을 시키는 능력이 가장 큰 장기는 ?

1) 간
2) 췌장
3) 피부

생체내변환 효소는 체내 전반에 걸쳐 널리 분포되어 있다. 그러나 간장이 그 거대한 크기나 생체내변환 효소를 높은 농도로 포함하고 있으므로 주된 생체내변환 기관이라 할 수 있다.

문9. 초회통과(first pass)현상이란 말이 적합한 것은?

1) 소화관계로부터 흡수된 생체이물이 간으로 가기 전에 순환혈관계로 먼저 도입되는 것
2) phase I 반응에 의해 생체변환이 일어나기 전 phase II 반응에 의해 생체이물이 간에서 먼저 생체변환이 일어나는 조건
3) 소화관계로부터 흡수된 생체이물이 전체 순환계로 도입되기 전 간으로 먼저 가는 해부학적 순서

소화관계에 나가는 혈액은 일반적인 순환계로 직접 들어가지 않는다. 대신에 간문맥(portal vein)을 통해 간으로 먼저 들어간다. 이것은 초회통과(first pass) 현상으로 알려져 있다.

문10. 선택적 독성이란 생체이물의 독성이 종에 따라 다름을 말한다. 선택적 독성은 보통 다음과 같은 경우에 이용된다.

1) 생체이물을 흡수하는 능력의 차이
2) 종간의 장기 구조의 차이
3) 생체이물을 생체내변환 시키는 능력의 차이

특정한 화학물질에 대한 생체내변환 능력의 종간 차이는 화학물질에 대한 선택적 독성의 차이에 기초를 두고 있다.

2.5 배설

2.5.1 배경

배설(excretion)은 생체이물의 독성을 결정하는데 매우 중요하다. 독성이 있는 생체이물 혹은 그 대사산물이 인체로부터 빠르게 제거되었을 때, 그 물질들이 농축되고 세포에 손상을 주는 것이 적어진다. 배출과 제거의 용어는 물질이 인체에서 제거되는 같은 과정에서 서술되어 자주 사용된다. 그러나 제거는 넓은 의미에서 때때로 사용되고 대사과정 뿐 만 아니라 배설에 의한 흡수된 생체이물의 제거를 포함한다. 여기서 사용되는 배설은 제거에 속하거나 생체이물의 배출 그리고 특수 배설기관에 의한 그것의 대사산물들을 포함한다.

폐를 제외하고 수용성 물질들은 지용성 독성물질보다 몸에서 제거되는 것에 대해서는 뚜렷한 장점이 있다. 화학물질들은 반드시 인체에서 제거되기 위해서 막을 통과하게 되어 있다. 그리고 다른 막의 투과성에 따른 같은 화학적 · 물리적 성질은 배설기관에 적용된다.

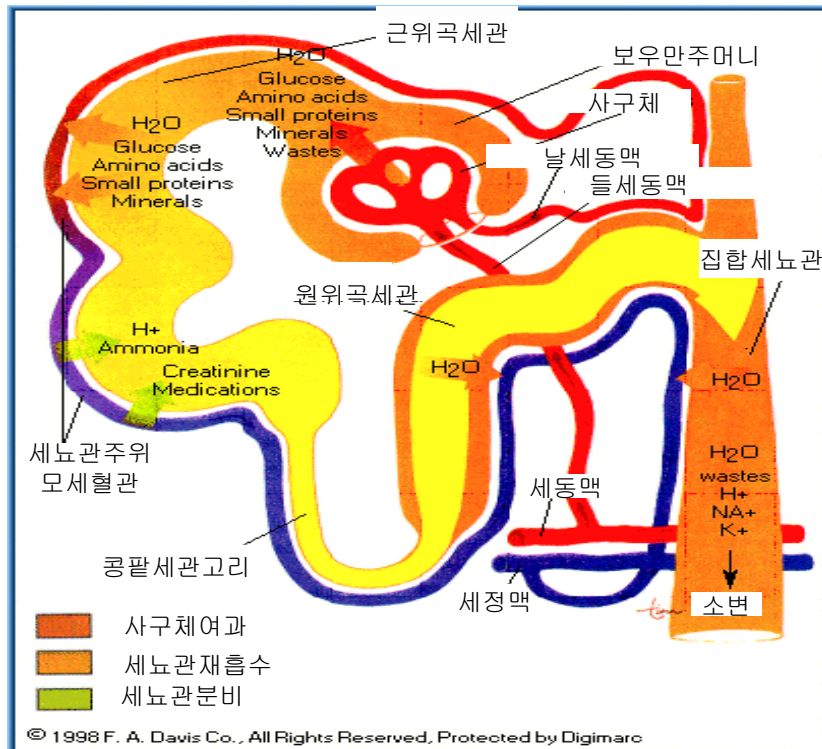
독성물질 혹은 그에 따른 대사산물들은 여러 경로에 의해 인체로부터 제거되어 질 수 있다. 배출의 주 된 경로는 소변, 배설물 그리고 숨을 내쉬는 것이다. 그러므로 중요한 조직계는 비뇨계, 배설계, 호흡계를 통한 배출을 포함한다.

2.5.2 배뇨

신장을 통한 소변에 의해 물질의 배출은 독성물질 배출의 첫 번째 경로이다. 신장의 첫 번째 역할은 몸의 배설물과 위해한 화학물질들의 배출이다. 배출을 위한 신장의 기능적 단위는 신원(nephron)이다. 각각의 신장은 대략 백만 개 정도의 신원을 포함하고 있다. 신원은 신장을 통한 배출과정의 기능을 가진 사구체, 근위세뇨관(proximal tubule), 원위세뇨관(distal tubule)의 3가지 주요 부분으로 구성되어 있다.

신장을 통한 배출과정은 여과, 분비, 재흡수의 3가지 과정을 포함한다. 첫번째 과정인 여과는 사구체에서 일어나는데, 신원의 첫 부분이다. 심박출량의 대략 1/4정도가 신장을 통해 순환한다. 상당히 많은 양의 혈장이 보오만주머니(nephron tubule)안의 사구체를 통하여 여과된다. 이것은 사구체 모세혈관들의 큰 구멍들 (40Å)과 혈액의 정수압을 가진 사구체를 통해서 많은 양의 혈액이 흐르는 결과이다. 물과 같은 작은 분자들은 신세뇨관(nephron tubule)안에 체와 같은 필터를 빠르게 통과한다. 지용성 용액과 극성물질은 세뇨관여과체(tubule filtrate)안의 사구체를 통과한다. 많은 양의 여과물들은 성인에서 하루에 170L 정도로 매우 많다. 물과 같은 작은 분자의 여과물들과 지용성 물질들의 99%는 세뇨관(nephron tubule)에서 재흡수 된다. 제거된 소변은 세뇨관(renal tubule)의 사구체를 통하여 여과되는 많은 양 중에 1% 정도이다.

큰 단백질분자나 혈액세포 같은 60,000 이상의 분자량을 가진 분자들은 모세관체(capillary pores)를 통과할 수 없고 혈액에 남는다. 만약, 알부민 또는 혈구 세포들이 뇨에서 발견된다면, 사구체에 이상이 발생했다는 증거이다. 혈장단백질과의 결합은 소변으로의 배설(urinary excretion)에 영향을 줄 것이다. 극성물질들은 보통 혈장단백질과 결합하지 않으므로 혈액에서 세뇨관여과체(tubule filtrate) 로 여과될 수 있다. 반대로, 혈장단백질과 광범위하게 결합한 물질들은 혈액에 남아 있게 된다.

신원의 근위세뇨관(proximal tubule) 분비로 일어나는 **배출(secretion)** 혈액중의 어떤 분자가 뇨로 운송되는 것을 말한다. 분비된 물질들에는 칼륨이온, 수소이온 그리고 몇몇 생체이물들을 포함한다. 분비는 극상에 바탕을 둔 물질들 사이의 분리를 가능하게 하는 능동수송기작에 의하여 일어난다. 두 가지 시스템이 있는데, 그 중 하나는 많은 콘쥬게이티드 약물과 페닐실린류 같은 약산성 물질을 수송하고, 다른 하나는 히스타민이나 콜린 같은 염기성 물질을 수송한다.

재흡수(reabsorption)는 신원의 근위직세뇨관(proximal convoluted tubule)에서 주로 일어난다. 사구체 여과동안 여과되었던 물, 글루코오스, 칼륨 그리고 아미노산 등은 거의 모두 세뇨관(renal tubule)의 혈액으로부터 재흡수 된다. 재흡수는 높은 농도의 근위세뇨관(proximal tubule)에서 낮은 농도의 세뇨관 주위의 모세혈관으로 이동하는 농도구배에 의한 수동수송에 의하여 일어난다.

재흡수와 배뇨(urinary excretion)에 많은 영향을 주는 것은 소변의 pH이다. 만약 소변이 알칼리성이면, 약산성은 더욱 이온화되어 대부분 배출된다. 만약 소변이 산성이면 글루쿠로나이드나 황산염 콘쥬게이트 같은 약산성은 이온화되는 량이 적어지고 재흡수가 진행되어 세뇨관 분비(renal excretion)가 감소된다.

예를 들어 산성 약물인 페노바비탈은 알칼리성인 소변에서 이온화되고 염기성 약인 암페타민은 산성 소변에서 이온화 된다. 페노바비탈을 과량

투여하는 것과 같은 바비트레이트(barbiturate)계 독극물을 처치하면 배설을 촉진하기 위하여 소변의 pH를 변화시킨다. 식이는 소변의 pH에 영향을 미칠 수 있으므로 몇몇 독성물질의 제거에도 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어 고단백 식이요법은 소변을 산성으로 만든다.

신장에 의한 물질의 제거는 분자의 크기와 같은 물리적 성질과 뇨여과(urinary filtrate)과정에서의 분자의 극성에 의해 대단히 많은 영향을 받는다. 극성이고 지용성인 작은 독성물질은 사구체에서 쉽게 여과된다. 단백질결합물 같은 큰 분자들은 혈액에서 capillary endothelial cells과 세뇨관(nephron tubule)막을 통과하여 수동수송과정에 의해 분비될 것이다. 주된 차이점은 물질의 극성에 의해 영향을 받는다. 이온화된 물질들은 소변에 포함되어 체내에서 배출된다. 지용성 독성물질은 재흡수 되고 혈액으로 다시 들어가게 되어 체내에서의 수명을 연장하고 동시에 잠재적 독성도 커지게 된다.

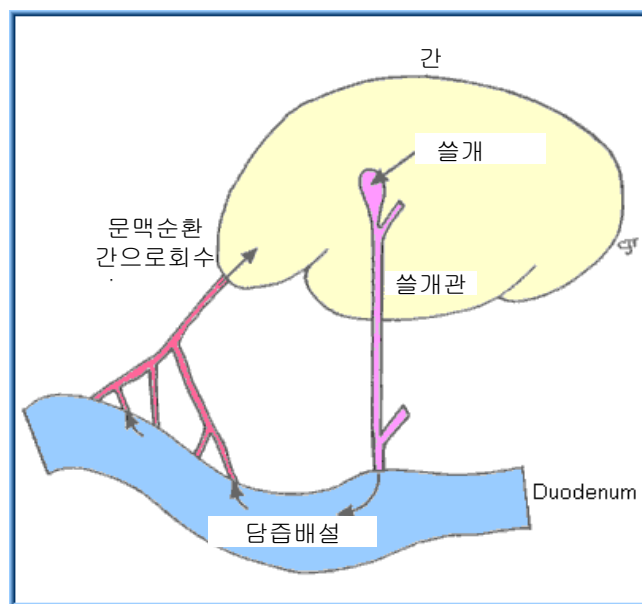
전염성 질환 또는 독성물질에 의해 손상되거나 노화에 의해 기능이 약화된 신장은 독성물질제거 능력이 감소되므로 이러한 개인들은 체내로 들어온 독성물질에 대해 더 예민하게 반응한다. 소변 속에서 발견되는 알부민의 존재는 사구체여과(glomerulus filtering system)에 이상이 생겼다는 것을 나타낸다. 소변 속의 글루코오스는 세뇨관 재흡수 기능이 심하게 손상을 입었다는 것을 나타낸다.

2.5.3 배변

배설물에 의한 독성물질의 제거(Fecal Excretion)는 두 가지 과정에 의해서 일어난다. 장으로 유입되는 담즙에서의 분비와 소화관의 내관을 통한 직접적인 분비이다. 담즙의 경로는 생체이물 제거를 위한 중요한 기작이고 생체이물의 대사산물의 제거를 위한 더욱 중요한 기작이다. 이런 경로는 일반적으로 수동적인 확산보다는 능동적인 분비를 의미한다. 특별한 수송계들은 염기성 유기물, 산성 유기물 그리고 중성 물질들과 같이 물질들의 몇몇 형태에 의해 나타난다. 비소, 납 그리고 수은등과 같은 몇몇 중금속들은 담즙을 통하여 배출된다. 그러나 담즙을 통하여 배출되는 대

부분의 물질들은 큰 분자량을 가진 크고 이온화된 분자들이다.

간에서 생성되는 담즙과 소화관을 통해 배출되는 물질은 배설을 통해서 체외로 제거되거나 재흡수 된다. 담즙을 통해 제거되는 대부분의 물질은 수용성이지만, 재흡수 되지는 않는다. 담즙에 의한 장을 통한 배설과 재흡수 그리고 문맥순환을 통한 간으로 회수 등 이러한 과정은 **장간순환** (enterohepatic circulation)으로 알려져 있다.

장간순환의 효과는 체내에 있는 생체이물의 수명을 연장한다. 몇몇 경우들에서 대사산물이 최종 배출물 보다 더 큰 독성을 나타낸다. 연속적인 장간재순환(enterohepatic recirculation)은 어떤 물질들의 반감기를 매우 길게 만든다. 이러한 이유 때문에 입을 통해 들어온 약들은 담즙에서 분비된 물질들과 결합한다. 예를 들어, 입을 통해 들어온 레진은 dimethyl mercury와 결합하여 재흡수를 예방하고 더욱 더 독성을 나타낸다.

담관을 통한 배출(biliary excretion)의 효과는 간에서 담즙의 흐름과 생성에 영향을 미친다. 이러한 증상은 담즙 흐름의 감소에 의하여 발생하는 간 질환을 유발한다. 반대로 페노바비탈 같은 몇몇 약물은 담즙 유량의

증가를 일으킨다. 페노바비탈의 투여는 이러한 기작에 의해서 methyl mercury의 배출을 증가시키는 것으로 알려져 있다.

배설물을 통하여 제거될 수 있는 생체이물들을 제거할 수 있는 다른 방법은 **장관 배출(intestinal excretion)**이다. 제거의 주된 경로는 아니지만 많은 수의 물질들이 장을 통해 배설되고 배설물을 통하여 제거된다. 특히, 혈장에서 쉽게 이온화 되지 않은 약염기성의 몇몇 물질들은 모세혈관벽과 장의 점막하를 통하여 수동적으로 확산되거나 장을 통하여 배설물에 의해 제거된다. 장관 배출은 비교적 느리게 진행되는 과정이므로 생체내 변환이 느리게 일어나거나 느린 뇨나 담관 배출이 일어나는 생체이물에 대해서만 주된 제거경로이다. 장관의 지용성 성분의 증가는 지용성물질의 장관 배출을 향상시킬 수 있다. 이런 이유로 장관에서 직접적으로 배출되는 것으로 알려진 물질을 제거하기 위한 경구투여 요법으로 광유(mineral oil)를 쓰기도 한다.

2.5.4 날숨

폐는 혈액안의 기체 상태로 존재하는 생체이물이나 대사산물의 중요한 제거 경로이다. 혈액안의 가스들은 혈액으로부터 폐포에서 농도구배에 의한 수동수송에 의해 제거된다. 이것은 모세혈관에 녹아있는 생체이물의 농도가 폐포의 공기에 있는 물질의 농도보다 높을 때 일어난다. 혈액에서 낮은 용해도를 가진 가스들은 높은 용해도를 가진 가스들보다 더욱 빠르게 제거된다. 폐에 의해서 배출되는 액체의 양은 증기압에 비례한다. 날숨(Exhaled Air)은 지용성 물질들의 매우 효과적인 배출 경로인 대부분의 다른 경로와는 다르다. 이것은 모세혈관과 폐포막이 매우 가깝게 근접하여 있기 때문이다.

2.5.5 배설의 다른 경로

큰 비중을 차지하지는 않지만 배출의 또 다른 경로도 존재하는데 모유, 땀 타액, 눈물 그리고 정액등을 통해서이다. 모유를 통한 배출은 독성물질이 수유 중에 모유와 함께 분비될 수 있기 때문에 매우 중요하다. 추가

로, 독성물질은 모유를 통하여 후세대에 전달될 수 있다. 독성물질은 간단한 확산에 의하여 모유로 유입된다. 염기성 물질들과 지용성 물질들은 모유를 통하여 배출된다. 염기성 물질은 모유가 혈장보다 더 산성(pH ~6.5)이기 때문에 모유에 쉽게 농축된다. 모유에는 3~4% 정도의 지방이 포함되어 있어서, 지용성 생체이물들은 혈장으로부터 유선을 따라 지방과 함께 확산될 수 있으므로 모유에 존재할 수 있다. 칼슘과 화학적으로 유사한 물질들은 또한 칼슘의 경로를 따라 모유를 통해 배출될 수 있다. 예를 들어, DDT, polybrominated biphenyls 그리고 납 등이 모유를 통해 배출되는 물질들이다.

모든 다른 체분비 또는 조직(타액, 땀, 눈물, 머리카락, 피부)에서의 생체이물의 배출은 그다지 큰 비중을 차지하지는 못한다. 카드뮴, 구리, 철, 납, 니켈, 아연 등과 같은 금속은 땀을 통하여 배출된다. 타액을 통해 수동적으로 확산하는 생체이물은 소화계에 의해 점차 사라지고 흡수된다. 타액을 통한 몇몇 물질들의 배출은 그 물질에 노출된 후 시간이 변함에 따라 생성되는 유쾌하지 못한 맛 때문에 일어나기도 한다.

연습문제

문1. 3가지 주된 배설 경로는?

1) 소화관, 땀샘, 타액샘
2) 모유, 눈물, 정액
3) 비뇨계, 배설계, 호흡계

주된 배설 경로는 소변, 배설물, 날숨(exhaled air)이다.

문2. 세뇨관(renal tubule)안에서 혈장의 여과가 많이 일어나는 이유는?

1) 커다란 구멍을 가진 모세혈관이 있는 신장의 사구체를 통하여 비교적 높은 압력 하에서의 많은 양의 혈액이 흐르기 때문에
2) 고지방 내용물
3) 혈장의 내용물이 붙기 때문에

보우만주머니의 사구체를 통하여 많은 양의 혈장들이 여과되고 있다. 사구체 모세혈관들의 큰 구멍들 (40Å)과 혈액의 정수압에 의한 사구체를 통하여 많은 양의 혈액이 흐르는 결과이다.

문3. 네프론의 어느 곳에서 능동적 분비가 일어나는가?

1) 신원의 집합관(collectting duct)
2) 신원의 근위세뇨관(proximal tubule)
3) 신원의 사구체(glomerulus)

분비는 신원의 근위세뇨관(proximal tubule) 부분에서 일어나고 소변속의 혈액 외 몇몇 분자들의 운송에 의해 이루어진다.

문4. 사구체를 통하여 여과되는 대부분의 물질은 네프론의 근위직세뇨관(proximal convoluted tubule)에서 재흡수 된다. 물질들이 재흡수가 되는지 되지 않는지에 의하여 결정되는 생체이물의 성질은?

1) 단백질과 결합
2) 분자크기
3) 극성

세뇨관(renal tubule)에서 여과되는 물질의 결정적인 운명은 그 물질의 극성에 의하여 결정된다. 그러한 물질들은 이온화되어 소변에 남겨져 체외로 배출되게 된다.

문5. 담즙을 통해 처음으로 배출되는 물질들은?
1) 작은 지용성 분자
2) 비교적 크고, 이온화된 분자
3) 큰 지용성 분자

담즙을 통해 배출되는 물질들은 큰 분자량(>300)과 같이 대부분 비교적 크고, 이온화된 분자들이다.

문6. 장간순환하에서 담즙을 통해 배출되는 많은 물질들은 무엇을 포함하는가?
1) 장안에서보다 순환계에서 물질의 배출
2) 장관에서의 배출과 재흡수 그리고 문맥 순환에 의한 간으로의 순환
3) 간과 담낭 사이에서의 생체이물의 재순환

담즙에 의한 장을 통한 배설과 재흡수 그리고 문맥순환을 통한 간으로 회수 등 이러한 과정은 장간순환으로 알려져 있다. 이 장간순환의 효과는 체내에 있는 생체이물의 수명을 연장한다.

문7. 생체이물들은 무엇에 의해 날숨에서 제거되는가?
1) 수동수송
2) 능동수송
3) 촉진수송

혈액안의 가스들은 혈액으로부터 폐포로 농도구배에 의한 수동수송에 의해 제거된다. 이것은 모세혈관에 녹아있는 생체이물의 농도가 폐포의 공기에 있는 물질의 농도보다 높을 때 일어난다.

문8. 다음 중 배출의 중요하지 않은 경로는?

1) 땀과 타액

2) 비뇨계를 통한 배출, 배설물은 통한 배출, 날숨

배출의 몇몇 중요하지 않은 경로들도 존재하는 모유, 땀 타액, 눈물 그리고 정액 등을 통해서이다.

제 3 장 세포독성

제 3 장 세포독성

3.1 서론

독성물질들이 기관, 조직, 세포나 생체분자에서 어떻게 유해한 변화를 일으키는지 이해하기 위해서는 먼저 정상상태의 생리학 및 해부학적 지식이 필요하다. 본 교재의 전반부에 우리는 특별히 정상상태의 신체 구성성분 및 그 기능과 관련된 정상적 생리학 개요를 기술하였다. 반면 후반부에는 몇몇 생체이물이 서로 다른 신체 구성성분들에 어떻게 손상을 일으킬 수 있는지를, 자세한 세포 및 생화학적 독성반응의 예들로 제시할 것이다.

신체는 수많은 구성성분들로 이루어진 거대한 복합체로서, 모든 구성성분은 신체가 건강을 유지하는데 필요한 정확한 기능을 수행하고 있다. 어떤 구성분이 제대로 기능하지 못하면 신체의 일부분이 쇠약해질 수 있고, 보통 이것을 질병이라 한다. 독성물질은 기관이나 기관계에 손상을 줄 수 있으므로 적절한 기능을 수행할 수 없게 하여 사망이나 질병을 유발하게 된다(예, 간 또는 신장 손상). 하지만, 거의 모든 경우에, 독성물질은 실제로 영향을 받은 장기 내 특정 세포나 생체분자에 직접적으로 유해한 영향을 미친다. 이러한 세포나 화학물질 변화들이 결국 조직이나 기관의 이상을 일으킨다.

대부분의 독성물질은 보통 "표적조직"이나 "표적장기"라 칭하는 특정 조직이나 기관에 독성 손상을 준다. 독성작용은 특정 세포나 생화학 반응에만 영향을 미칠 것이다. 예를 들어, 일산화탄소의 독성작용은 특정 세포(적혈구)의 특정 분자(헤모글로빈)와의 결합에 기인한다. 또 다른 높은 선택적 작용 예로서 유기인계 독소는 신경말단에서 신경전달을 조절하는 효소(acetylcholine esterase)를 저해한다.

반면에, 일부 독성물질들의 작용은 모든 세포에 대해 일반화되어 있어 잠재적으로 결국 모든 조직과 기관들을 손상할 것이다. 한 예가 전신 방

사선 조사에 의한 자유라디칼(free radicals) 생성이다. 방사선과 세포액(cellular water)의 작용은 세포 구성성분을 손상시킬 수 있는 반응성 높은 자유라디칼을 생성한다. 그 결과, 세포 사멸, 세포 기능이상, 세포 분열이상(예, 암) 등이 올 수 있다. 이러한 다장기 화학독성물질(multi-organ chemical toxin)의 예는 납으로 적혈구, 신장 및 신경세포를 포함한 여러 형태의 세포를 손상한다.

신체는 수조(兆)의 세포와 수많은 생화학 반응으로 이루어진 매우 복잡한 생명체이다. 각 세포는 특정 기능을 가지고 기관들의 건강과 활력을 증진하기 위해 조화롭게 작용한다. 독성반응의 수나 종류도 그만큼 아주 다양하다. 본 교재에서 이러한 모든 종류의 세포학적, 생화학적 독성반응을 다룰 수는 없지만, 몇 가지 예를 제시함으로써 주된 독성기전의 개요를 제공하는 것이 우리의 목적이다. 체내에 있어 어떤 한 수준에서의 변화들이 다른 몇 단계의 항상성(homeostasis)에 영향을 미칠 수 있다는 것을 이해하는 것이 중요하다.

세포 및 화학적 독성에 대한 이해가 급격히 발전하고 있는 가운데, 본 교재 보다 나은 많은 뛰어난 문헌이 이미 존재하지만, 본 교재는 주로 다음 책들을 참고로 하여 만들어졌다.

Basic Toxicology.
F. Lu. Taylor & Francis, Washington, D.C. 1996.

Casarett and Doull's Toxicology.
C. Klaassen. McGraw-Hill Companies, Inc., New York. 1996.

Essentials of Environmental Toxicology.
W. Hughes. Taylor & Francis, Washington D.C. 1996

Essentials of Anatomy & Physiology.
V. Scanlon and T. Sanders. F.A. Davis Company, Philadelphia. 1995.

Occupational Toxicology.
N. Stacey. Taylor & Francis, London, U.K. 1993.

Introduction to Chemical Toxicology.
E. Hodgson and P. Levi. Appleton and Lange, Norwalk, CT. 1994

Mechanisms and Concepts in Toxicology.
W. N. Aldridge. Taylor & Francis, London, U.K. 1996

Principles of Biochemical Toxicology.
J. A. Timbrell. Taylor & Francis LTD, London. 1987.

Principles of Toxicology.
K. Stine and T. Brown. CRC Lewis Publishers, Boca Raton, FL. 1996.

Encyclopaedia of Toxicology.
P. Wexler. Academic Press, Inc. 1998.

Health Effects of Hazardous Materials.
N. Ostler, T. Byrne, and M. Malchowski. Prentice-Hall, Inc. 1996.

Armed Forces Institute of Pathology.
Washington, D.C. 1999.

3.2 기초생리학

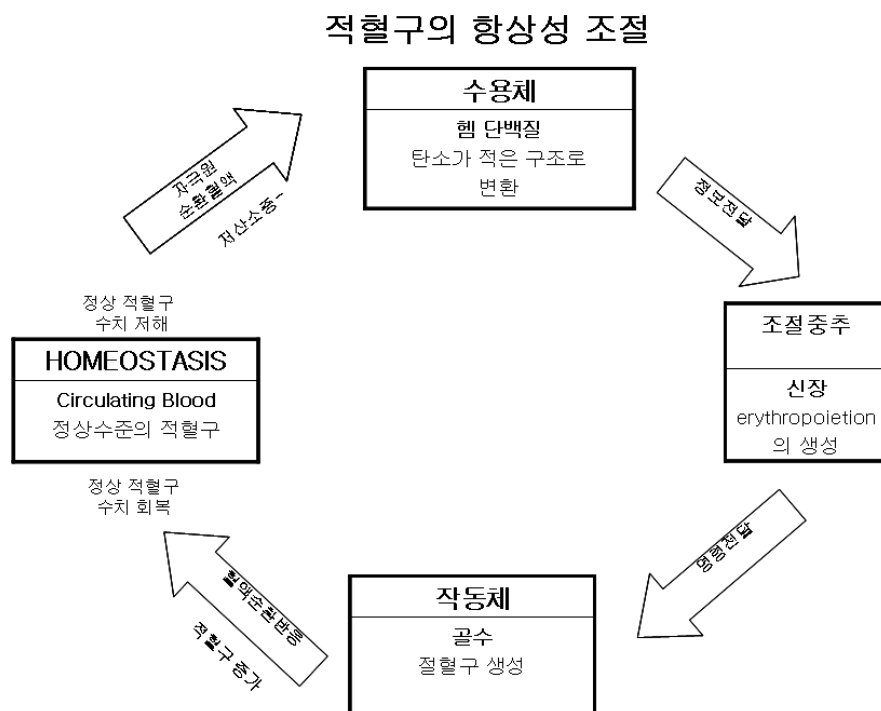
3.2.1 항상성

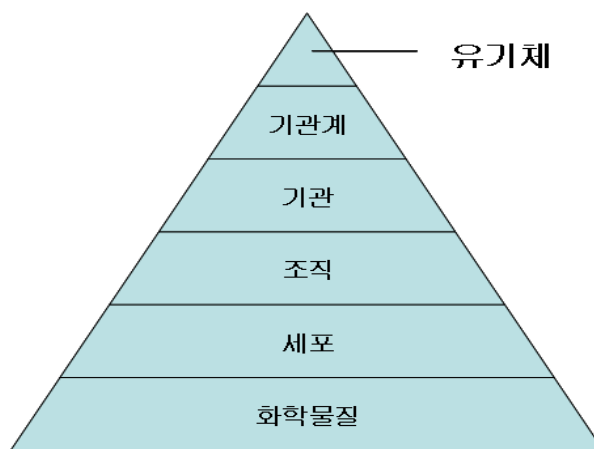
항상성(Homeostasis)은 외부 환경이나 신체의 일부분에서 현격한 변화가 발생하더라도 신체가 상대적인 안정성과 기능을 유지하는 능력이다. 항상성은 기관 또는 조직 수준 등에서 중앙으로부터 통제되는 몇몇 기능 즉, 일련의 조절기전들에 의해 유지된다. 주된 중추 항상성 조절기관은 신경 및 내분비계이다.

우리는 항상성을 방해할 수 있는 신체적, 정신적 스트레스, 상해 및 질병으로부터 지속적으로 영향을 받으며, 이들은 항상성을 저해할 수도 있다. 인체가 항상성을 잃게 되면, 제어 불능, 기능 이상, 질병, 그리고 심지어는 사망에 이를 수 있다. 조직과 기관, 기관계 및 신체 수준에서의 항상성은 여러 세포의 결합 및 상호작용을 반영하고 있다. 각각의 세포는 항상성을 유지하는데 기여한다.

항상성을 유지하기 위해서, 신체는 비정상적인 변화(독소나 생물유기체 또는 기타 스트레스)에 반응하며, 변화에 반하여 조절하게 된다(방어기전). 항상성 유지를 책임지는 주된 구성요소는 다음과 같다:

자극원(stimulus)	혈액의 손실이나 외부 화학물질 존재와 같은 자극원, 즉 환경변화
수용체(receptor)	자극을 검출 또는 수용하거나, 정상상태로부터 변화를 감지하여 조절중추로 신호를 보내는 신체 부위
조절중추(control center)	신호를 받고 분석하며 적절한 반응을 결정하는 작용점. 반응 성격과 필요성을 결정하기 위해, 신호들과 다른 정보를 통합하기 때문에 통합 중추라고도 불린다.
작용체(effector)	초기 자극에 반하여 항상성을 유지하려는 반응이 생성되는 신체 부위
피드백 기전 (feed back mechanisms)	나타나는 반응 정도를 조절하는 신체방법. 음성되먹임(negative feed back)은 작용체의 반응을 정지시키거나 감소시키기 위해 자극을 약화시키는 반면 양성되먹임(positive feed back)은 작용체의 반응을 증가시키는 효과를 보인다.

항상성 기전의 한 예는 빈혈(anemia)과 저산소증(hypoxia, *조직 내 낮은 산소농도*)을 일으키는 독소에 대한 신체의 반응으로 그려질 수 있다(그림 참조). 조혈작용(Erythropoiesis, 적혈구생성)은 주로 에리쓰로포이에틴(erythropoietin) 호르몬에 의해 조절을 받는다. 저산소증(*자극원*)은 헴 단백질(heme protein)과 작용하여 에리쓰로포이에틴(*작용체*)을 생성하도록 신장에 신호를 준다. 이러한 자극은 결국 적혈구 세포와 헤모글로빈을 증가시키도록 골수를 자극하여, 혈액이 산소를 운반하는 능력을 높이게 되고 따라서 혈액과 기타 조직에서 산소량을 증가시킨다. 이러한 조직 내의 산소량증가는 나아가서 에리쓰로포이에틴 합성을 억제한다(*피드백 기전*). 이 예에서 보듯이 세포와 화학물질이 작용하여 항상성을 교란시키거나 항상성을 회복하도록 변화를 생성한다. 신장손상 독소는 에리쓰로포이에틴의 생성을 방해할 수 있으며, 골수손상 독소는 적혈구 세포의 생성을 막을 수 있다. 항상성 기전에 대한 방해는 이러한 빈혈을 유발한다.

3.2.2 기관계와 기관

생체이물이 이러한 각기 다른 신체 구성분들에 미치는 영향을 이해하기에 앞서, 정상적인 신체 성분과 기능에 대한 이해가 필요하다. 이러한 이유로 본 단원은 독성기전과 관련되는 해부학과 생리학에 대한 기초적 개요를 제공하고 있다. 인체의 기본 구조와 기능 구성은 세포와 화학물질로 구성되어 있는 최저층(*기초*)과 기관과 기관계의 최상층으로 표현되는 피라미드 또는 계층구조로 생각할 수 있다.

체내 각 단계에 대하여 다음과 같이 간단히 정의한다.

기관계 (organ systems)	체내의 특정기능을 수행하는 기관들의 집단 예: 소화기계, 신경계
기관 (organs)	특정기능 수행을 위해 정교하게 배열되어 함께 작업할 수 있는 조직들의 모임. 예: 간, 뇌
조직 (tissues)	비슷한 구조와 기능을 가진 세포의 집단. 4종류의 형태만 존재 : 상피조직, 결합조직, 근육조직, 신경조직
세포 (cells)	체내 살아있는 최소단위 예: 간세포, 신경세포
화학물질 (chemicals)	원자 또는 분자들로 구성된 모든 물질 예: 산소, 단백질

다음 그림은 신체 구성단계를 보여주고 있다.

인체는 11개의 기관계로 이루어져 있으며, 각 기관계는 몇 개의 특정 기관들로 구성되어 있다. 기관은 독특한 해부학적 구조를 가지며 특정 기능을 수행하기 위해 조화롭게 작동하는 일련의 조직들로 구성되어 있다. 아래 목록은 11개의 기관계 및 그들의 특정기관이다.

기 관 계	기 능	기 관
외피계 (Integumentary system)	미생물과 화학물질 침입 장벽; 온도조절	피부, 털, 피하조직
골격계 (Sketal system)	몸의 지지 및 움직임; 내부기관 보호; 무기물 저장; 혈액 형성	뼈, 연골, 인대, 골수
근육계 (Muscular system)	이동 ; 열생성;	근육, 건
신경계 (Nervous system)	다른 기관계의 활동 조정; 감각에 대한 반응	뇌, 척수, 신경, 눈, 귀
내분비계 (Endocrine system)	화학물질(호르몬)에 의한 신체 기능 조절	뇌하수체, 부갑상샘, 갑상샘, 부신, 가슴샘, 췌장, 생식샘
심혈관계 (Cardiovascular system)	조직으로 산소와 영양분을 운반; 노폐물 제거	심장, 혈액, 혈관
림프계 (Lympathic system)	조직액을 혈액으로 되돌림; 유해한 미생물 대한 방어	비장, 림프절, 가슴샘, 림프관
호흡기계 (Respiratory system)	산소와 이산화탄소의 교환	폐, 기도, 인두, 후두, 비강
소화기계 (Digestive system)	음식물의 처리; 몸으로 영양성분을 흡수	위, 장관, 간, 췌장, 식도, 침샘
비뇨기계 (Urinary system)	노폐물의 배설; pH와 혈액량 조절	신장, 방광, 요도
생식기계 (Reproductive system)	생식세포의 생산(난자와 정자); 태아의 성장을 위한 환경(여성 경우)	난소, 자궁, 젖샘, 정소, 전립샘, 외부 생식기

3.2.3 조직

신체에는 4종류의 조직만 분포되어 있다. 특정기관이라고 해서 한 종류의 조직만 있는 것은 아니며, 많은 기관에서 특정 세포들이 발견되는 것처럼 대부분의 기관에는 모든 종류의 조직이 분포한다. 예를 들어, 신경세포와 순환하는 혈액세포는 모든 기관에서 존재한다.

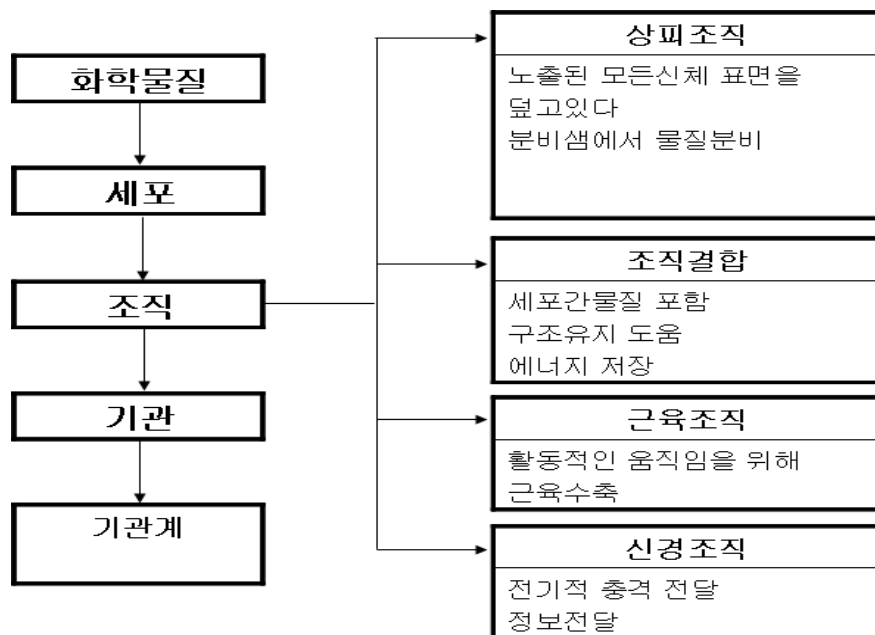
기관 내 조직은 정확히 배열되어 있으므로 기관의 기능 수행에 있어서 조화롭게 작용한다. 이것은 정확한 위치에 있으면서 하모니를 만들기 위

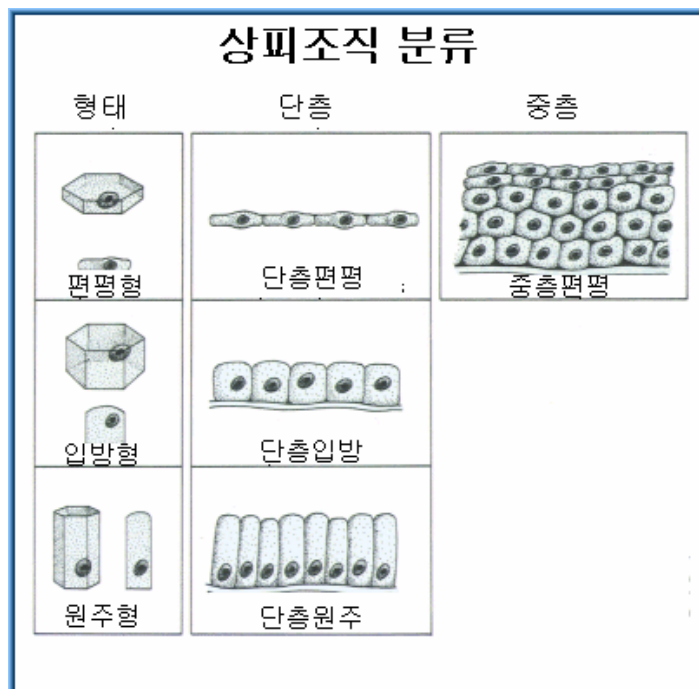
해 정확한 시간에 정확하게 기여하는 다양한 악기로 구성되어진 관현악단과 비슷하다. 악기들이 다양한 음악 분야에 따라서 적절하게 혼재되어 있는 것처럼, 각기 다른 기관에 존재하는 조직과 세포도 그 기관의 일부분으로서 기관의 기능 및 항상성 유지에 기여한다.

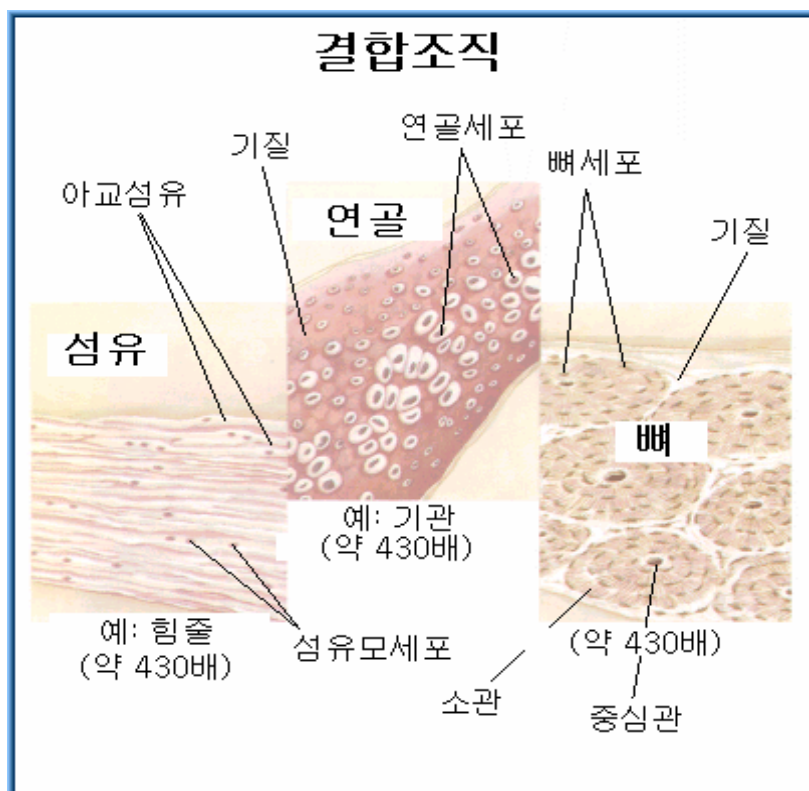
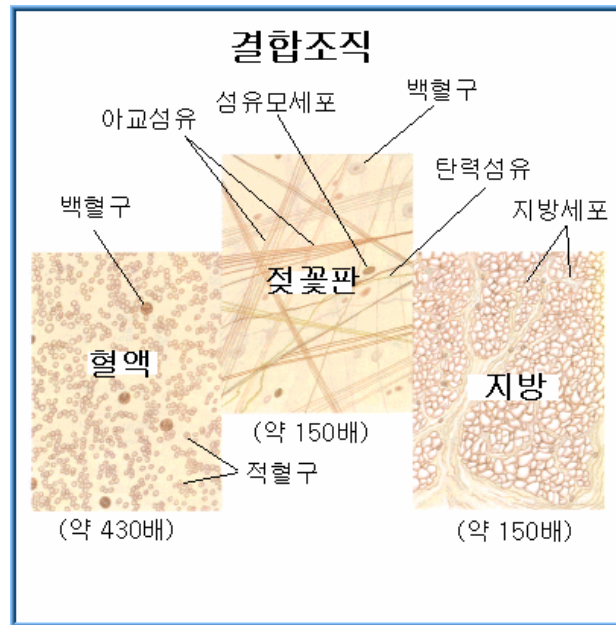
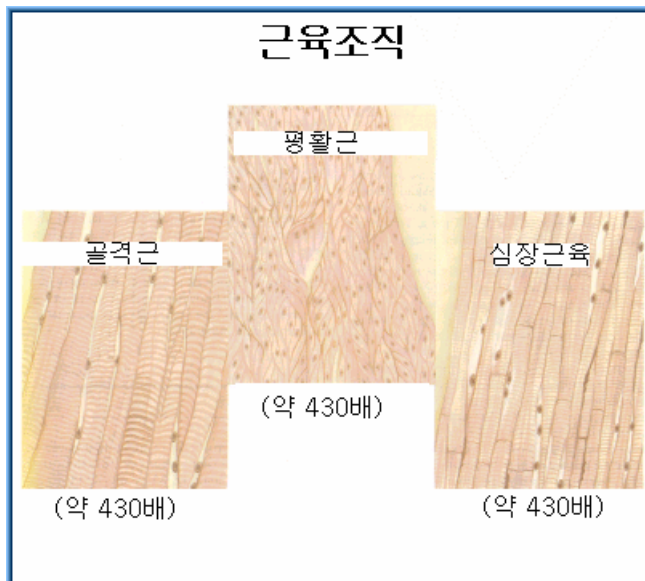
3.2.4 신체조직의 종류

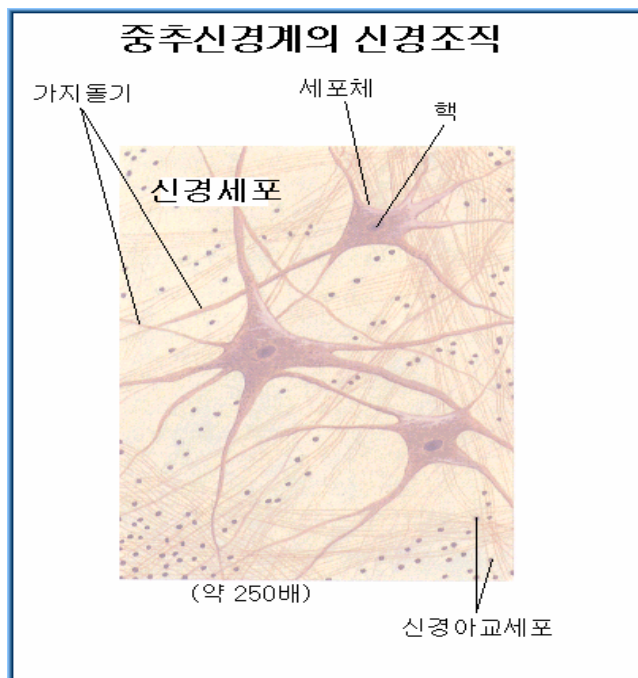
조직의 4가지 종류:

- 상피조직(Epithelial tissue)
- 결합조직(Connective tissue)
- 근육조직(Muscle tissue)
- 신경조직(Nerve tissue)

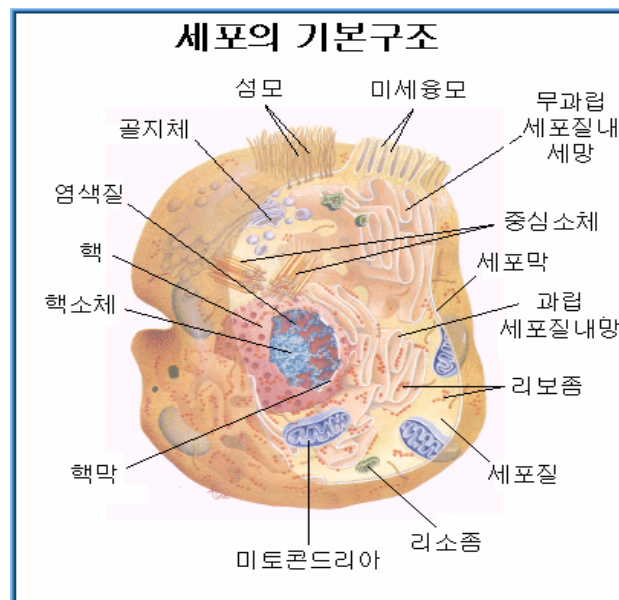
4 종류의 조직들은 유사하게 세포와 세포외 물질로 구성되어 있다. 그러나 각기 서로 다른 종류의 세포를 가지며, 세포와 세포외 물질의 구성 비율에서도 차이가 난다. 다음 도표에 신체 구성단계에 조직의 역할을 나타내었다.

상피조직은 감각 감지뿐만 아니라 보호, 물질 흡수 및 분비를 위해 특성화되어 있다. 조직은 노출된 모든 신체 표면을 덮고 있으며, 외부에 대한 방어벽을 만들고 흡수를 조절한다. 상피는 피부 표면의 대부분을 형성하고, 소화기, 호흡기 및 비뇨생식기의 내벽을 형성한다. 상피는 또한 흉강, 뇌, 눈, 혈관의 내피, 심장과 내이(內耳) 같은 체내의 강(腔)과 통로를 형성한다.

상피는 찰과나 탈수, 생체이물에 의한 손상으로부터 물리적으로 신체를 보호한다. 상피는 물질의 투과성을 조절한다. 일부 상피에서는 물질의 투과가 상대적으로 어려운 반면, 다른 상피에서는 쉽게 통과되기도 한다. 상피 방어벽은 다양한 독소에 의하여 손상될 수 있다. 상피의 또 다른 기능은 감각(시각, 후각, 미각, 평형감각 및 청각)을 감지하고 이러한 정보를 신경계에 전달한다. 예를 들면, 피부의 촉각 수용체는 인접한 감각신경을 자극함으로써 압력에 반응한다. 상피는 분비샘을 포함하고 있어 땀이나 소화효소와 같은 물질을 분비한다. 기타 췌장, 갑상선, 뇌하수체 같은 곳에서는 혈액으로 물질(호르몬)을 분비한다.

상피세포는 세포의 형태와 층수에 따라 분류되어진다. 주요 세포형태는 편평형, 입방형, 원주형 3가지가 있다. 층에 따라 단층과 중층 2가지 형태가 있다. 이러한 상피의 형태를 그림에 도식화하였다.

결합조직은 신체조직을 모아 유지하고 지탱하는 역할을 한다(즉, 연결). 이 조직은 다른 조직보다 세포간물질을 많이 포함하고 있다. 혈액, 뼈, 연골, 지방과 대부분의 기관을 지탱해주는 섬유소 및 소성(느슨한) 결합조직 등을 포함한 다양한 결합조직이 존재한다. 혈관과 림프관은 신체의 결합조직 내에 위치한다. 혈관계는 결합조직의 일부이다. 결합조직은 연결뿐 아니라, 신체를 외부침입자로부터 보호하는데 중요한 역할을 한다. 조혈조직은 모든 혈구세포를 생성과 면역능을 담당하는 결합조직의 하나이다. 식세포는 결합조직 세포로서 항체를 생성한다. 따라서 침입체 또는 생체이물이 상피방어벽을 통과하게 되면, 결합조직이 이들에 대한 방어작용을 한다.

근육조직은 수축능력을 가진다. 근세포는 길다란 형태를 가지고 있어 근섬유라고 불린다. 근세포의 한쪽 말단이 자극을 받으면, 흥분파가 전체 세포를 통해 전달되어 모든 부분이 조화롭게 수축된다.

근세포는 골격근, 심근 및 민무늬근 등 3 종류가 있다. 뼈에 부착되어 있는 골격근의 수축은 뼈를 움직이게 한다. 심근의 수축은 혈액을 심장 밖으로 배출하여 몸 전체로 순환시킨다. 민무늬근은 소화관, 생식기, 기도, 방광내피 등의 기관에서 찾아볼 수 있다. 민무늬근 활동의 예로 소변을 배출하기 위한 방광의 수축, 소화기를 통해서 배설물을 내보내기 위한 연동운동, 기도의 내경을 줄이는 기관과 기관지의 민무늬근의 수축 등이 있다.

신경조직은 전기 임펄스(impulse)를 전달하는 기능과 신체의 한 영역에서 다른 영역으로 정보를 전달하는 역할에 관여한다. 대부분의 신경조직(98%)은 뇌 및 척수와 같은 중추신경계에 있다. 신경 조직은 신경원(neurons)과 신경아교세포(neuroglia) 2 종류가 있다. 신경원은 임펄스를 전달한다. 신경아교세포는 신경조직을 물리적으로 지지하고, 신경원 주위의 조직액을 조절하며, 병원체와 외인성물질의 침입으로부터 신경원을 보호한다. 신경원의 신경말단 수용체는 다양한 종류의 자극에 반응하고(예, 빛, 소리, 촉각 및 압력), 흥분파를 신체의 가장 먼 지점으로부터 중추신경계까지 전달할 수 있다.

3.2.5 세포

세포는 모든 기초적인 생명기능을 수행할 수 있는 신체의 최소 단위이다. 각 세포는 특화된 기능을 수행하며, 항상성을 유지하는 역할을 한다. 각 세포는 독립적인 개체이지만, 인접한 세포의 손상에 크게 영향을 받는다. 다양한 세포들이 결합하여 조직들을 형성하는데, 기본적으로 이러한 조직들은 상대적으로 어떤 조직형태에 맞게 제한된 기능을 수행하도록 특화된 세포들의 모임이다. 신체는 수조(兆)의 세포들로 구성되어 있으며 크기나 형태, 기능에서 크게 차이가 날 수 있는 다양한 형태의 세포가 존재한다.

대략 약 200가지의 세포 종류가 존재하지만, 이들 모두 유사한 형태를 가지고 있다: 세포막, 세포질, 세포 소기관, 핵. 유일한 예외가 성숙된 적혈구로 핵이 존재하지 않는다. 독성학의 기본이해(II)에서, 우리는 세포막의 구조와 화학물질이 세포 내외로 침투하거나 흡수 또는 배출될 수 있는 기전에 관하여 논의하였으나, 세포의 다른 구성분에 대해서는 논의하지 않았다. 세포의 어떤 구성분에 손상을 일으킬 수 있는 독소는 세포사 또는 손상 및 기능이상을 야기한다. 아래 그림에 다양한 성분으로 이루어진 세포를 도식화하였다.

전형적인 세포의 주요 구성분은 다음 표에 기술 한 바와 같다.

세포막 (Cell membrane)	콜레스테롤과 단백질을 포함하고 있는 인지질 이중막. 지지 및 모든 물질의 출입을 조절하는 기능을 가짐
세포질 (Cytoplasm)	무기질, 유기 분자, 기체의 수용액으로 세포막과 세포핵 사이에 존재
핵 (Nucleus)	막으로 구분되어진 뉴클레오티드, 효소, 핵단백질을 포함하는 세포의 한 부분. 핵은 대사, 단백질 합성, 유전적인 정보의 저장과 처리를 조절함
세포질액 (Cytosol)	세포 전체에 걸쳐 확산에 의해 물질을 분배하는 세포질의 액체 부분
핵소체 (Nucleolus)	RNA와 DNA를 포함하는 핵의 밀집 부위. rRNA를 합성하고 리보좀을 조합하는 부위
세포질세망 (Endoplasmic reticulum)	세포질 전체에 펼쳐진 막과 같은 통로(membrane-like channel)의 광범위한 망상조직. 분비물을 합성하고 세포간 저장과 운송을 담당
리보좀 (Ribosomes)	RNA와 단백질로 구성된 매우 작은 구조물. 몇몇 리보좀은 세포질세망에 결합되어 고정되어 있고 그 외 리보좀은 세포질내에 자유롭게 분포하거나 흩어져 있음. 단백질을 합성
미토콘드리아 (Mitochondria)	이중막으로 구분되어져 중요한 대사효소를 둘러싸는 내부 주름을 가지고 있는 달걀모양의 소기관. 세포에서 필요한 ATP와 에너지 95% 생산
리소좀 (Lysosomes)	강력한 소화효소를 포함하고 있는 소포. 세포내 손상된 소기관 또는 병원체를 제거
퍼옥시좀 (Peroxisomes)	매우 작고 막에 붙어있는 소기관으로 다양한 대사 기능을 수행하는 수많은 종류의 효소 포함
골지체 (Golgi apparatus)	공동(chambers)을 포함하는 납작한 막 더미로 분비물을 합성하고 저장하고 변화시키고 포장
중심소체 (Centrioles)	각각 9개의 미세관이 삼중으로 구성되어진 두 개의 중심소체가 존재. 세포 분열 중에 염색체를 이동시키는 염색체의 특정 섬유를 형성
섬모(Cilia)	세포막 외층의 실 같은 돌기로 세포 표면 위의 물질을 이동

세포의 모든 구성원들은 생체이물 또는 생체이물에 반응하여 생성된 체내 생성물이나에 의해 손상될 수 있지만, 세포 손상에 주로 포함되는 구성분은 세포막, 세포핵, 리보좀, 퍼옥시좀, 리소좀, 미토콘드리아이다.

세포막은 막 투과성과 세포구조에 변화를 줄 수 있는 물질에 의해 손상될 수 있다. 세포막을 통한 물질의 이동은 세포의 항상성 유지를 위해 정확히 조절된다. 독소로 인한 세포막 투과성의 변화는 직접적으로 세포사멸을 일으키거나 독소 또는 이어지는 다른 독소의 진입을 더욱 쉽게 한다. 이로 인하여 세포사멸, 세포기능 변화, 비정상적인 세포분열(*종양*) 등을 가져올 수 있다.

핵은 세포의 유전물질(염색체 또는 DNA)을 포함하고 있다. 생체이물은 대개는 세포분열을 방해함으로써 세포사멸을 유도하는 핵손상을 일으킬 수 있다. 다른 경우에는, 세포의 유전적 구성이 변화되어 정상적인 세포분열 조절을 할 수 없게 한다. 즉, 지속적으로 분열하여 종양된다. 이것이 어떻게 일어나는지는 후에 설명하겠다.

리보좀은 핵 DNA에 의해 제공되는 정보를 이용하여 단백질을 만든다. 세포에 따라 생성되는 단백질은 서로 다르다. 예를 들면, 간세포는 혈액단백질을 생성하는 반면, 지방세포는 트리글리세라이드(triglycerides)를 생성한다. 리보좀은 구조적으로 DNA와 비슷한 RNA를 포함하고 있다. DNA를 손상시킬 수 있는 물질은 RNA도 손상시킬 수 있다. 그러므로 리보좀에 대한 독성손상은 단백질 합성을 방해한다. 간세포 리보좀이 손상되면 혈액 알부민 감소로 면역계 및 혈액 운송의 장애가 나타날 수 있다.

리소좀은 보통은 질병에 대한 방어기능을 하는 소화효소들을 포함하고 있다. 이들은 세균과 물질을 분해시켜 당과 아미노산을 생성한다. 리소좀이 생체이물에 의해 손상되면, 효소들이 세포질로 배출되어 **자가융해(autolysis)**라고 불리는 다른 세포소기관의 단백질을 급속하게 파괴시킨다. 일부 유전질환은 특정 리소좀 효소의 결핍에 의한 것일 수 있다. 이로 인해 정상적으로는 리소좀에 의해 분해되는 세포내 찌꺼기와 노폐물이 축적된다. 리소좀내 저장질환(lysosomal storage diseases)으로 알려진

질병의 경우, 주요 세포(심장이나 뇌에 있는 것 같은)가 정상적으로 기능하지 못하여 결론적으로 환자의 사망을 가져올 수 있다.

리소좀보다 작은 **퍼옥시좀** 역시 효소를 포함하고 있다. 퍼옥시좀은 보통 과산화수소(H_2O_2)와 알코올과 같은 독소를 흡수하여 중화시킨다. 간세포는 장에서 흡수된 독소를 제거하고 중화하는 퍼옥시좀을 상당량 포함하고 있다. 몇몇 생체이물들은 세포(특히 간)를 자극하여 퍼옥시좀의 수와 활성을 증가시킬 수 있다. 결국 세포가 분열하도록 자극할 수 있다. 퍼옥시좀의 증가를 유도하는 생체이물을 “peroxisome proliferators”라고 한다. 암 발생에 있어서 이들의 역할은 뒤에 논의되어 있다.

미토콘드리아는 ATP 합성 과정으로 세포에 에너지를(생존에 필요한) 제공한다. 만약 생체이물이 이 과정을 방해하면, 세포의 사멸이 급격히 진행된다. 많은 생체이물은 미토콘드리아에 독성을 나타낸다. 그 예로 시안화물, 황화수소, 코카인, DDT, 사염화탄소 등이 있다.

3.2.6 화학물질

대부분의 독성효과는 외부의 화학물질이나 물리적 요인이 신체의 정상적인 화학물질을 방해하거나 손상시키는 화학적 상호작용에 의해서 시작된다. 이로 인해 인체 내 화학물질이 항상성을 유지하는 데 있어서 그것의 기능을 수행할 수 없게 된다. 이러한 반응이 발생할 수 있는 방법에는 여러 가지가 있는데, 예를 들면, 필수 영양소의 흡수나 처리의 방해, 신경전달의 방해 또는 그것의 기능을 막는 세포 소기관의 손상 등이 있다. 생체이물 독성의 이러한 기전들은 다음 단원에 논의되어 있다.

3.2.7 생리학적 화학물질의 형태

인체 내에서 기본적으로 3가지 범주의 화학물질이 정상적으로 기능하고 있다.

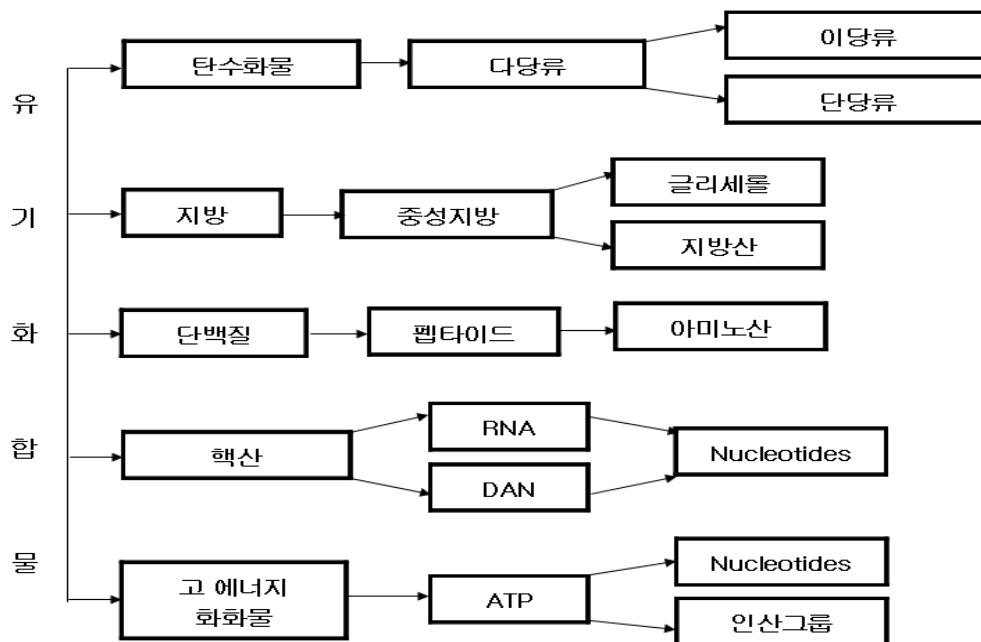
원소 elements	수소, 칼슘, 일중 산소(O·)처럼 단 한 종의 원자로 이루어진 물질
무기물 inorganic compounds	하나나 둘 정도의 다른 원소로 이루어진 간단한 분자. 예) 물(H_2O), 이산화탄소(CO_2), 산소분자(O_2), 소금(NaCl)
유기물 organic compounds	공유결합 된 탄소와 수소로 이루어진 물질로 가끔 다른 원소도 포함한다. 예) 당, 지방, 아미노산, 단백질 등

원소는 모든 화학적 화합물의 구성분이다. 92가지의 천연 원소 중에서, 보통 20가지만이 인체 내에서 발견된다. 이들 중 7가지, 즉, 탄소, 산소, 수소, 칼슘, 질소, 인 및 황이 체중의 약 99%를 차지하고 있다. 대부분의 경우, 원소는 무기 또는 유기물의 성분이 된다. 하지만 소수의 경우, 원소들 자체가 인체 내 화학반응에 참여하게 된다. 예를 들면, 산소가 세포호흡 동안에, 나트륨은 신경전달에서, 그리고 비소와 납은 장애가 있는 미토콘드리아 대사에 들어갈 수 있다.

무기물은 인체 내에서 중요하며, 많은 단순 기능을 맡고 있다. 주요 무기물로는 물(H_2O), 산소분자(O_2), 이산화탄소(CO_2), 몇 가지 산, 염기 및 염(salts) 등이 있다. 인체의 60-75%는 물로 이루어져 있다. 산소는 세포대사를 위해 모든 세포가 필요로 하며, 순환하는 혈액은 생명 유지를 위해 산소와 잘 결합되어야 한다. 이산화탄소는 세포의 노폐물로 반드시 배출되어야 하며 그렇지 않으면 산독증과 같은 pH에 있어서 심각한 변화가 일어날 수 있다. 혈액 pH 및 전해질 균형의 항상성을 위해서 반드시 산, 염기 및 염의 균형이 유지되어야 한다.

유기물은 일반적인 세포 대사와 기능에 관한 거의 모든 생화학 활동에 포함되어 있다. 생체이물이 일으키는 세포 및 생화학 독성에 의한 기전은 주로 유기물의 변화와 관련되어 있다. 유기물을 무기물과 구별하는 주요 특성은 유기물은 항상 탄소를 함유하고 있다는 점이다. 대부분의 유기물은 또한 비교적 분자가 크다. 인체의 정상적인 생리와 연계하여 유기물은 크게 5가지의 범주가 존재한다, 즉, 탄수화물, 지질, 단백질, 핵산 및 고에너지 화합물이 그것들이다.

대부분의 **탄수화물**은 인체의 에너지원의 역할을 한다. 탄수화물은 글루코오스로 변환되며, 결국 세포 호흡 시 세포들에 의해 사용된다. 다른 탄수화물들은 유전적 거대분자의 구조적 성분으로 분류된다. 예를 들어, 디옥시리보스(deoxyribose)는 DNA(염색체의 유전물질)의 일부분이며, 리보스는 RNA(단백질 합성 조절)의 일부분이다.

지질은 모든 세포의 필수물질이며, 주요 에너지 저장원으로 역할을 한다. 지질은 지방산이나 트리글리세라이드(triglycerides)의 형태로 저장될 수 있다. 다른 종류의 지질은 스테로이드나 인지질(phospholipids)이다. 콜레스테롤은 세포막 성분인 지질이며, 테스토스테론(testosterone)이나 에스트로겐(estrogen)과 같은 성호르몬의 생성에 활용된다. 인지질은 인지질 이중 세포막의 주요 성분 역할을 한다.

인체 내에서 가장 많이 분포되어 있고 풍부한 유기 화합물은 **단백질** 그룹이다. 단백질은 약 10만 종류가 있는데, 체중의 약 20%를 차지하고 있다. 단백질의 구성분들은 20가지의 아미노산으로서, 탄소, 수소, 산소,

질소, 그리고 때로는 황을 함유하고 있다. 대부분의 단백질 분자는 크고, 아주 정밀한 구조적 배열로 함께 결합된 50 - 1,000 개의 아미노산으로 이루어져 있다. 최소한의 단백질 분자 변화라고해도 그 기능은 변화된다.

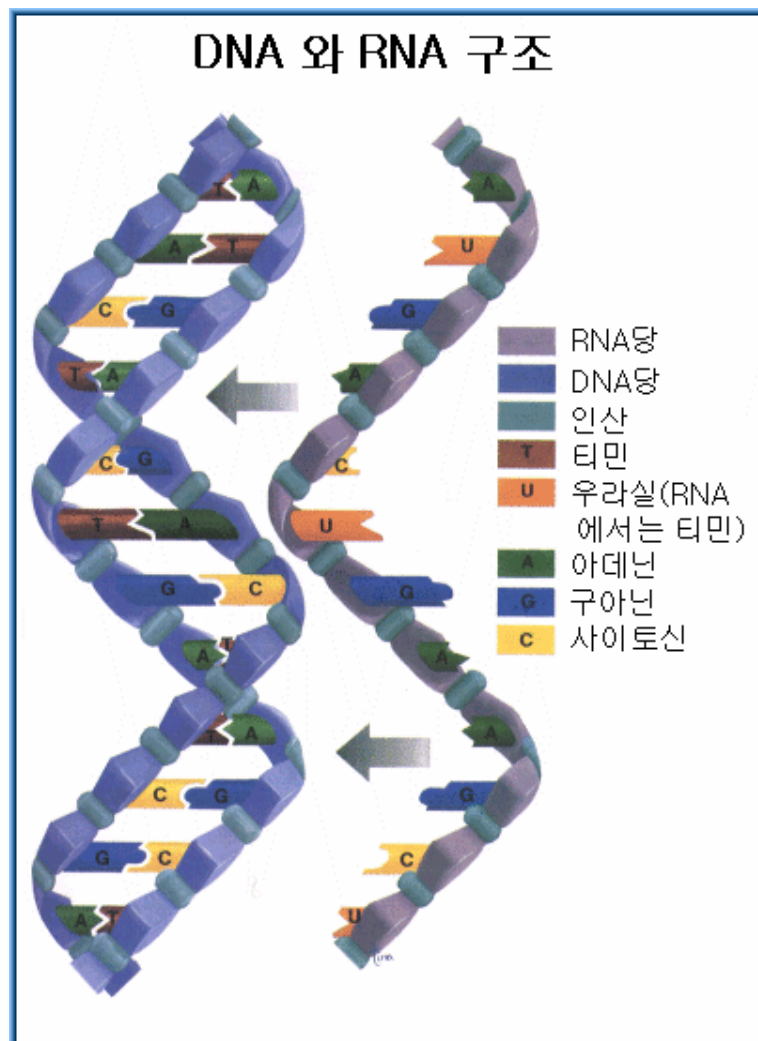
단백질은 아주 다양한 중요한 기능을 수행한다. 세포막 내의 단백질 구멍이나 피부와 체모의 케라틴, 인대와 건(힘줄)의 콜라겐, 근육의 미오신과 같은 어떤 단백질은 구조적 기능을 가지고 있다. 헤모글로빈과 알부민은 순환되는 혈액에서 산소와 영양소를 운반하는 단백질이다. 항체와 호르몬도 단백질이다. 단백질의 특히 중요한 그룹은 효소들이다.

촉매인 **효소**는 영구적으로 변화되지 않고 화학 반응을 가속화하는 화합물이다. 각 효소는 단 하나의 반응만 촉진할 만큼 아주 선택적이다. 효소들은 생체이물에 의한 손상을 아주 받기 쉬우며, 여러 가지 독성 반응들이 효소 변형(모양의 변화)이나 효소 억제에 의해 드러나게 된다.

핵산은 실제 모든 체세포의 분자수준에서 정보를 저장하고 처리하는 커다란 유기 화합물이다. 핵산에는 디옥시리보핵산(DNA), 리보핵산(RNA) 그리고 아데노신 3인산(ATP) 3 종류가 있다. 핵산은 뉴클레오티드라고 알려진 더 작은 단위로 구성된 아주 거대한 분자이다. 뉴클레오티드는 펜토스 당과 인산염 그룹, 그리고 4 종류의 질소 염기로 구성되어 있다. DNA의 당은 디옥시리보스인 반면, 염기는 아데닌(adenine), guanine(구아닌), 사이토신(cytosine) 및 티민(thymine)이다. RNA는 당과 리보스, 그리고 아데닌, 구아닌, 사이토신 및 우라실(uracil) 4가지 염기로 이루어져 있다. 이 2가지 분자는 생명분자로 알려져 있다. 이들이 없다면, 세포는 재생될 수가 없고, 동물의 생식이 일어나지 않을 것이다.

DNA는 핵에 존재하며, 세포의 염색체를 구성하고 있다. 이것은 유전적 특성에 대한 유전암호이다. RNA는 세포의 세포질 안에 있으며, DNA가 제공하는 정보를 이용하여 단백질 합성을 조절한다. 몇 가지 독물들은 DNA를 손상시켜 돌연변이를 일으킴으로서, 세포사, 암, 선천적 결함 및 자손의 유전 변이를 초래할 수 있다. RNA 손상은 여러 종류의 질병에 대한 단백질 합성 손상을 야기한다. DNA와 RNA의 구조를 그림으로 나타내

었다. DNA는 이중나선(double helix)이라 하는 이중-가닥이며, RNA는 뉴클레오티드의 단일가닥이다.

아데노신 3인산(ATP)은 가장 중요한 고에너지 화합물이다. 세포의 세포질에 위치한 특화된 뉴클레오티드로서, 세포 에너지원으로서 역할을 한다. ATP는 아데닌(*아미노산 염기*), 리보스(*당*), 3인산 그룹들을 함유하고 있다. ATP는 글루코오스 대사 중에 방출되는 에너지를 사용하여 아데닌 2인산으로부터 생성된다. ATP에 있는 인산 중 하나는 이후에 세포 효소에 의해 유도되는 결합파괴로부터 나오는 에너지와 함께 방출될 수 있다.

연습문제

문1. 외부 환경이나 신체의 일부에서 현격한 변화가 일어나더라도 기능과 상대적인 안전성을 유지하는 신체의 능력을 (   ) 이라고 한다.

1) 생리
2) 항상성
3) 독성

항상성은 외부 환경이나 신체의 한 부분에서 커다란 변화가 일어나더라도 기능과 상대적인 안전성을 유지하는 신체의 능력이다. 건강 한 경우, 항상성은 기관, 조직, 세포, 생화학 물질을 포함하는 신체의 모든 단계에서 유지된다.

문2. 항상성을 유지하기 위해서, 신체는 비정상적인 변화 (독소나 생물 유기체 또는 기타 스트레스)에 반응하며, 변화에 반하여 조절하게 된다(방어기전). 환경변화를 감지하는 항상성을 유지하는 과정의 구성요소를 (   )라고 한다.

1) 작용체
2) 자극원
3) 수용체

수용체는 자극을 검출 또는 수용하거나, 정상상태로부터 변화를 감지하여 조절중추로 신호를 보내는 신체 부위이다.

문3. 비슷한 구조와 기능을 가진 세포들의 집단을 (   )라 한다.

1) 조직
2) 기관
3) 기관계

조직은 비슷한 구조와 기능을 가진 세포집단이다. 조직유형은 단 4종류만 있다 : 상피조직, 결합조직, 근육조직, 신경조직

문4. 산소와 영양분을 조직으로 운반하고 노폐물을 제거하는 기관계를 (   )라고 한다.

1) 비뇨기계
2) 외피계
3) 심혈관계

심혈관계는 산소와 영양분을 조직으로 운반하고 노폐물을 제거하는 기능을 가진다. 심혈관계의 주된 기관으로는 심장, 혈액, 혈관이 있다.

문5. 화학물질에(호르몬)에 의해 신체기능을 조절하는 기관계를 (　　)라고 한다
1)신경계
2)생식기계
3)내분비계

내분비계는 화학물질(호르몬)에 의해 신체기능을 조절하는 기능을 한다. 내분비계는 뇌하수체, 부갑상샘, 갑상샘, 부신, 가슴샘, 췌장, 생식샘을 포함한다.

문6. 신체에는 단 4종류의 조직만이 존재한다. 신체를 보호하고 물질을 흡수·분비하며, 감각을 감지하는 역할을 하면서 신체의 노출된 표면을 덮어 외부 세계에 대한 방어벽을 형성하는 조직을 무엇이라 하는가?
1) 신경조직
2) 상피조직
3) 결합조직
4) 근육조직

상피조직은 몸을 보호하고 물질을 흡수하고 분비하며 감각을 인지하도록 분화되었다. 상피조직은 모든 신체의 표면을 덮고 외부세계에 대한 방어벽을 형성하고 흡수를 조절한다. 상피는 대부분의 피부 표면과 장관, 호흡기, 비뇨기관 안쪽면을 이룬다. 상피는 또한 흉강, 뇌, 눈, 혈관의 내부 표면, 심장과 내이와 같은 내강과 통로를 이룬다.

문7. 세포소기관에는 몇 가지 종류가 있다. RNA와 단백질을 구성하고 단백질을 합성하는 기능을 가진 매우 작은 구조물(소포체에 고정되어 있거나 세포질 내에 유리되어 있는)은?

1) 핵
2) 퍼옥시좀
3) 리소좀
4) 리보좀

리보좀은 RNA와 단백질로 구성된 매우 작은 구조물이다. 일부는 소포체에 고정되어 있고, 일부는 세포질 내에 흩어져 있다. 단백질을 합성하는 역할을 한다.

문8. 세포에 요구되는 에너지의 약 95%를 생산하는 세포소기관은?
1) 인
2) 골지체
3) 미토콘드리아
4) 중심소체

미토콘드리아는 주요 대사 효소가 이중막의 내층에 결합되어 있는 달걀형 세포소기관이다. 세포에 요구되는 에너지의 약 95%를 생산한다.

문9. 공유결합된 탄소와 수소를 포함하고 있는 체내 물질은 ?
1) 유기물
2) 무기물
3) 원소

유기물은 공유결합된 탄소와 수소 및 종종 다른 원소들을 포함하고 있다. 예를 들면 당, 지질, 아미노산 그리고 단백질이 있다.

문10. 염색체를 구성하며 핵내에 존재하고 있는 핵산은?
1) ATP
2) RNA
3) DNA
DNA는 핵에 존재하며, 세포의 염색체를 구성하고 있다. 이것은 유전적 특성에 대한 유전암호이다.

3.3 독성

3.3.1 적응

본 단원에서는 세포의 영향들을 논하고자 한다. 하지만, 세포와 화학적인 영향들은 세포들이 다양한 화학물질들로 구성되어 있기 때문에 쉽게 분리할 수는 없다. 특정한 세포내 화학적 변화들은 모양이든 기능이든 세포내의 변화로 인해 명백히 나타날 수 있다. 실제로, 세포손상을 초래하는 작용기전은 특성상 일반적으로 생화학적인 것이다.

항상성 유지를 위해, 세포와 조직은 :

○ 지속적으로 조직 환경의 변화에 적응한다.
○ 새로 부과되는 수요에 잘 대응하기 위해 외부자극에 대한 반응을 시도하려 한다.
○ 보통 놀라운 정도의 세포 적응력을 가지고 있다.
○ 적응성은 특성상 이로울 수도 있고(*생리학적*) 해로울 수도 있다(*병리학적*).

생리학적 적응의 예 :

○ 운동과 대사요구 증가로 인한 운동가들의 골근육 세포 증가.
○ 임신 중 내분비 자극으로 인한 여성 흉부 상피세포 수와 크기의 증가.

세포나 조직들이 손상되면, 신체는 적응 및 개선을 시도하거나 유해효과를 제한하려는 시도를 한다. 이러한 적응 변화가 종종 세포나 기관이 정상적으로 기능하지 못하도록 한다. 이러한 불완전한 적응이 병리학적 변화이다.

병리학적 적응의 예 :

○ 흡연자들의 기도와 기관지의 섬모원주상피에서 비-섬모 편평상피로의 변화. 편평상피의 대체는 담배연기의 흡입을 더 잘 견딜 수 있게 한

다. 하지만, 원주상피의 섬모 및 점액 상실은 호흡-기관지 방어기전을 떨어뜨린다.

○ 만성 알콜중독자에 있어서 정상 간 세포의 섬유증 세포(간경변증으로 알려져 있는)로의 교체. 심하게 경화된 간장은 정상적인 대사와 영양의 유지, 생체이물의 해독을 할 수가 없다.

변화가 미미한 경우, 세포적응은 치유되어 정상으로 복귀되는 결과로 나타날 수 있다. 손상이 아주 심한 경우, 그 결과는 세포사멸이나 영구적인 기능 불능이 될 수 있다.

독성물질에 대한 세포 적응은 3가지 기본 형태가 있다:
○ 세포활성의 증가.
○ 세포활성의 감소.
○ 세포형태(구조 및 외형) 또는 세포기능의 변화.

3.3.2 세포 적응의 특정 형태

위축(atrophy)은 **세포 크기가 감소하는 것**이다. 만약 충분한 수의 세포들이 포함된다면, 조직이나 기관 또한 크기가 줄어들 수 있다. 세포들이 위축되면, 세포는

○ 산소 수요가 감소한다.
○ 단백질 합성이 감소한다.
○ 세포 소기관의 수와 크기가 줄어든다.

위축의 가장 흔한 원인은 다음과 같다: 세포 사용 감소, 호르몬이나 신경 자극의 부족, 영양 감소, 조직으로의 혈류량 감소 및 자연 노화. 위축의 예는 다리가 마비되었거나 기브스를 하고 있거나, 다리를 자주 사용하지 않는 사람들(예, 누워 지내는 환자)에 있어서 근육과 근육 세포의 크기가 감소가 있다.

비대(hypertrophy)는 **개개의 세포 크기가 증가**하는 것이다. 이것은 자주 조직이나 기관의 크기를 증가시킨다. 세포들이 비대해지면, 증가된 세포요구를 만족시키기 위해 기능적 역량이 증가된 세포의 성분들이 수적으로 증가한다. 비대는 일반적으로 기관이나 세포가 보다 많은 세포의 형성 요구에 적응할 수 없는 상황에서 발생한다. 이것은 흔히 더 많은 세포를 형성하기 위해 분리되어야 하나 그렇지 못한 심장 및 골근육세포에서 나타난다. 비대의 일반적인 이유는 기관에 부과되는 작업량 또는 스트레스의 증가나 호르몬 자극이다. 비대의 예로는 한 쪽의 신장이 제거되었거나 질환 상태에 있을 때 다른 한쪽 신장 세포 크기에 있어서 보상적 증가이다.

증식(hyperplasia)은 **조직 내에서 세포수가 증가**하는 것이다. 이는 일반적으로 조직 부피 및 기관 크기가 확대된 결과를 나타낸다. 이것은 오로지 피부나 장 및 샘의 상피와 같은 유사분열을 할 수 있는 조직에서만 발생한다. 어떤 세포들은 분할하지 못해 증식할 수가 없는데, 그 예는 신경 및 근육세포이다. 증식은 증가된 신체 요구를 충족시키기 위한 보상방법인 경우가 많다. 증식은 독성물질 및 상처나 외상과 같은 조직손상에 대한 흔한 반응이다. 상처치유에 있어서, 연결조직의 증식(예, 섬유아세포나 혈관)은 상처치료에 기여한다. 많은 경우, 독성 스트레스가 제거되었을 때 조직은 정상으로 복구된다. 증식은 호르몬 자극에 의해 나타날 수 있다. 예로써 임신 중 에스트로겐 생성의 증가로 인한 흉부와 자궁 확대가 있다.

화생(metaplasia)은 한 종류의 성숙 세포에서 다른 종류의 성숙 세포로 **전환**되는 것이다. 이것은 세포 대체 과정이다. 화생 반응은 종종 만성자극 및 염증과 함께 발생한다. 이것은, 원래 세포가 생존할 수 없는 상황에서 대체 세포들은 생존할 수 있기 때문에 조직이 외부 스트레스에 대해 더 잘 견디도록 한다. 하지만 세포 변화는 원래 세포가 보통 손실되거나 대체되어 수행했던 기능을 잃게 만든다.

화생의 예 :

○ 위에서 식도로 산이 만성적으로 역류되어 고통 받는 사람들에 있어 일반적 조건(*위식도역류질환*). 정상적인 식도세포(*편평상피*)는 역류하는

산에 민감하여 사멸된다. 이것들은 위의 산성에 견디는 위의 원주형 세포로 대체된다. 이러한 병리학적 상태를 “바렛 증후군(Barrett's syndrome)”이라 한다.

○ 만성 흡연자의 기도와 기관지 세포에 있어 섬모원주상피에서 비-섬모 중층 편평상피로의 변화. 화생부위는 종종 종양 전환의 동일 부위이기도 하다. 대체세포는 기도 안팎으로 입자를 이동시킴으로써 섬모에 의해 수행되는 방어기전이 결핍되어있다.

○ 만성 알콜중독자의 일반 상태인 간경화의 경우, 정상기능 간세포가 비기능 섬유조직으로 대체된다.

형성이상(dysplasia)은 비정상적 세포 변화 또는 비정상적 세포 성장 상태로서 세포가 원래세포와는 크기, 형태 및 외관에 있어서 구조적으로 변화된다. 세포소기관 또한 비정상적으로 된다. 형성이상 세포의 일반적인 특징은 세포핵이 정상보다 크고, 이전의 정상세포보다 유사분열 속도가 빠르다는 것이다. 형성이상의 원인으로 만성자극과 감염이 포함되어 있다. 많은 경우, 만약 스트레스가 제거되고 정상세포들이 복구되면 형성이상은 가역적으로 될 수 있다. 반면, 형성이상이 영구적 또는 전암성 변화를 나타낼 수도 있다. 형성이상의 한 예가 자궁목암(또는 자궁경부암) 이전의 비정형성 자궁목세포이다. 자궁목세포에 관한 일반적 검사가 형성이상 검출시험 및 자궁목암 가능성에 대한 조기검사(*파파니콜로도말검사*)이다. 암은‘바렛 증후군’부위 그리고 만성흡연자의 기관지에서 발생한다(*기관지편평세포암*).

역형성(anaplasia)은 미분화된 세포를 말한다. 이들 세포는 불규칙적인 핵과 수많은 유사분열 형태의 세포 구조를 가지고 있다. 역형성은 악성종양과 연관되는 경우가 빈번하며, 암의 공격성을 등급 매기는 하나의 기준으로 역할을 한다. 예를 들면, 미분화성암이란 세포 외관이 원래의 고도로 분화된 세포에서 원래 세포의 정상적인 특성이 부족한 세포 형태로 변화된 것이다. 대체로, 역형성 세포들은 분할과 분화를 조절하는 정상적인 세포 조절능을 잃은 것이다.

신생물(neoplasia)은 기본적으로 조직이 새롭게 증가하는 것이고, 보통 종양(tumor)이라 한다. 양성과 악성 2종류의 신생물이 있다. 악성 신생물이 암(cancer)이다. 암은 매우 중요하고 복잡한 의학적인 문제이기 때문에, 별도의 단원으로 암에 대해서 다룰 것이다.

3.3.3 세포 손상과 조직 회복

세포에 대한 독성 손상은 개별 세포의 사멸을 야기할 수 있고, 만약 많은 세포가 손실되면, 그 결과로 조직이나 기관의 장애를 유발 궁극적으로는 생물체의 사망을 초래할 수 있다. 세포독성과 생화학 적 독성을 구별한다는 것은 실제로 불가능하다. 대부분의 관측되는 세포 변화와 세포사는 세포 또는 주변 조직 내 특정 생화학적 변화 에 기인된다. 하지만, 독성 화학물질이나 물리적 요인이 실제로 세포와 세포막 안의 특정 화학물질에 영향을 주지 않고도 세포 손상을 일으킬 수 있는 경우가 일부 있다. 열 및 방사선 같은 물리적 요인들은 내용물을 응고시킴으로써(요리와 유사하게) 세포에 손상을 줄 수 있다. 이러한 경우에는 특정한 화학적 상호작용이 존재하지 않는다. 영양공급(글루코오스, 산소 같은)손상이 세포로부터 생존에 필요한 필수물질을 제거하게 되는 것이다.

대다수의 독성작용은 특히 생체이물로 인한, 세포나 세포소기관에 뚜렷한 손상의 일으킴 없이 특정 생화학적 상호작용에 기인된다.

이것의 예는 다음과 같다.

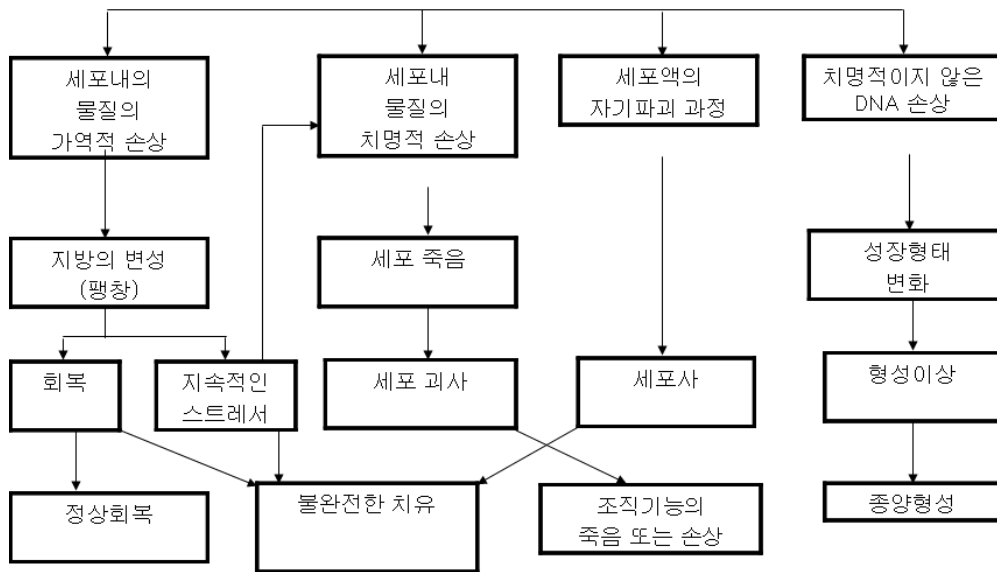
○ 신경시냅스에 신호를 전달하는 화학물질에 대한 방해 (예를 들면, 유기인 살충제에 의한 아세틸콜린에스테라제 효소의 억제).
○ 한 독성 화학물질이 다른 필수 화학물질을 저해 또는 대체하는 경우 (예를 들면 헤모글로빈 분자의 산소를 일산화탄소로 대체).

인체는 극도로 복잡하다. 200가지 이상의 다른 세포 형태와 여러 형태의 조직 외에도 신체 기능을 정확히 수행하도록 단독 또는 공동으로 작용하는 생화학물질도 수 천 종이 있다. 본 지도서에 세포와 모든 조직 및

기관의 화학적 독성을 나타내는 것은 불가능하다. 따라서 암이나 신경독성과 같이 몇 몇 특정 독성형태에 따른 독성작용의 일반적인 개요만 제시할 것이다. 우리는 그 밖의 장기의 독성작용에 대한 정보를 연구할 수 있는 몇 가지 주요 참조문헌을 제시해 두었다.

대부분의 상피 조직과 같은 일부 조직들은 상당한 치유 능력을 가지고 있다. 신경조직과 같은 나머지는 재생하고 치유할 능력이 제한되었거나 없다. 대부분의 기관들은 비록 다소 능력이 저하되긴 해도 계속해서 신체 기능을 수행할 수 있도록 기능 유지 능력을 가지고 있다. 한 예로써, 사람의 간 절반이 손상될 수 있으며, 신체는 원래 간이 가진 대부분의 능력을 유지하도록 충분히 새로이 재생할 수 있다 (또는 섬유화 되어 손상된 단면을 치유한다). 다른 예는 한 신장이 기능을 잃었거나 수술로 제거된 경우 상실된 능력을 고려한 다른 신장의 비대이다.

세포와 조직에 대한 독성손상은 일시적이고 치명적이지 않거나 또는 심각한 상황에서는 손상이 세포나 조직의 사멸을 일으킬 수도 있다. 다음 도표는 세포손상과 함께 일어날 수 있는 다양한 작용들을 보여주고 있다. 여기서 볼 수 있듯이, 세포 또는 생화학 독성에 대한 4가지의 주요 최종 종말점이 있다.

○ 조직이 완전하게 치유되어 정상으로 복귀될 수 있다.
○ 조직이 불완전하게 치유되지만, 능력은 감퇴되면서 기능을 유지할 수는 있다.
○ 생물체의 사망 또는 조직이나 기관의 완전 손실. 어떤 경우에는, 생물체가 인슐린 교체나 기관 이식과 같은 의학적 치료의 도움으로 계속 살아갈 수 있다.
○ 종양이나 암이 발생하면 많은 수가 사망에 이르고, 일부는 의학적 치료에 의해 치유될 수 있다.

3.3.4 가역적 세포 손상

독성손상에 대한 세포의 대응은 스트레스가 제거되거나 보상적인 세포 변화가 이루어지면 일시적이거나 가역적으로 될 수 있다. 어떤 경우에는 손상된 세포의 능력이 전부 회복된다. 반면에 세포나 조직의 능력이 저하된 체 어느 정도는 영구적인 손상이 남게 되는 경우도 있다. 앞에서 논의한 적응성 세포 변화 외에, 독성노출과 관련되어 일반적으로 접하게 되는 2가지의 특유한 세포 변화는 세포팽창 및 지방변화이다.

세포팽창(Cellular swelling, 비대와 관련)은 나트륨-칼륨 막 펌프를 손상시키는 세포 저산소증으로 기인된다. 이것은 결국 세포 내부로의 유동액 유입과 관련되어있는 세포 내 전해질 균형을 변화시켜 팽창을 야기한다. 세포 팽창은 그 원인이 제거되면 가역적으로 된다.

지방변화(Fatty change)는 더욱 심각하며, 심한 세포손상과 함께 일어난다. 이러한 상황에서, 세포는 손상을 입게 되어 적절하게 지방을 대사시킬 수가 없게 된다. 그 결과 작은 지방 공포가 축적되고 세포질 안에

분산하게 된다. 지방 변화는 일부 기관에서 발생할 수 있는데 보통 간에서 관찰된다. 이는 대부분의 지방이 간세포에서 합성되고 대사되기 때문이다. 지방 변화는 가역적일 수 있지만 세포 팽창보다 훨씬 더 느리게 진행된다.

3.3.5 치명적 손상 : 세포사멸

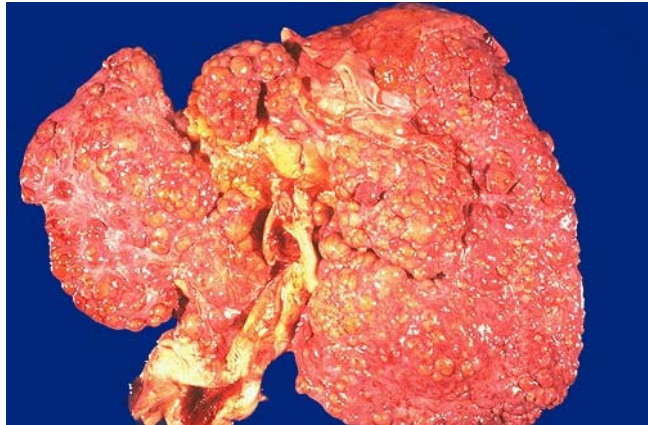
많은 경우, 세포손상이 매우 심각하여 세포가 생존하지 못할 수도 있다. 세포사멸은 2가지 방법, 즉 세포괴사와 세포사에 의해 발생한다.

세포괴사(Necrosis)는 보통 세포질에서 필수 대사 및 구조 세포 성분들의 점진적인 붕괴이다. 세포괴사는 일반적으로 일련의 인접한 세포들 또는 조직 수준에서 발생한다. 이러한 구조 및 기능상의 점진적 악화는 급속한 세포사멸 또는 “괴사 세포”를 이끈다. 괴사는 세포 단백질 생성 감소와, 전해질 기울기(gradient)의 변화, 또는 막의 결집성 상실로 시작된다(특히 막 투과성 증가). 세포질 소기관(미토콘드리아와 소포체 등)은 다른 것들(특히 리보좀)이 사라지는 동안 팽창하게 된다. 세포액 축적에 대한 이러한 초기단계 진행은 세포들을 창백하게 염색시키거나 병리학자들에게“구름종창”이나 “수포변성”으로 알려진 공포를 나타나게 한다. 어떤 세포에서는, 세포가 더 이상 지방산을 대사시킬 수가 없어서 지질이“지방축적”이나“지방변성”이라 불리는 세포질 내 공포로 축적되게 된다. “세포죽음”의 최종단계에서, 핵은 응축(핵농축: pyknosis) 또는 분절(핵파괴: karyorrhexis) 된다.

아폽토시스(“계획된 세포사멸”; Apoptosis)은 세포핵의 자기-파괴 과정이다. 아폽토시스는 개별 또는 한 세포의 죽음으로, 죽은 세포들은 인접해 있지 않고 조직 전체에 흩어져 있다. 아폽토시스는 세포교환의 정상적인 과정으로서, 세포들은 정해진 수명을 가지고 있어 자동으로 사멸하는 것이다. 배자 분화 중, 분화되는 각 손가락 사이의 세포 같은 특정 세포들은 사멸되거나 대체되지 못하도록 계획되어 있다. 이 경우, 계획된 세포들이 사멸되지 않으면 태아는 결국 온전치 못하게 되거나 손가락이 물갈퀴처럼 함께 연결된다.

아폽토시스에 있어서, 세포들은 세포액과 핵의 감소로 인해 수축된다. 아폽토시스의 경우 세포소기관(핵이 아닌)은 정상으로 보인다. 세포는 "고사체 (apoptotic bodies)"라고 불리는 단편으로 분해된다. 이러한 고사체와 소기관은 세포괴사(necrosis)에서 나타나는 것과 같은 염증반응의 개시 없이 인접 세포와 지역 대식세포들에 의해 포식 된다. 아폽토시스 중인 세포들은 마치"사라지는"것처럼 보인다. 몇몇 독성물질은 아폽토시스를 유도하며 그렇지 않은 경우에는 정상의 생리학적 아폽토시스를 억제한다.

세포괴사 후, 조직은 죽은 것과 동일한 형태의 세포로 재생을 시도한다. 손상이 미미한 경우에, 조직은 손상되거나 손실된 세포를 효과적으로 대체할 수가 있다. 심하게 손상된 조직이나 장기간의 만성적인 상황에서는, 같은 세포 형태 및 조직 구조로 재생하기 위한 조직의 능력을 초과하게 되어, 다르고 불완전한 치유가 일어난다. 이러한 예가 간세포가 더 이상 간세포로 대체되지 못하고 오히려 연결조직으로 대체 되는 간 조직에 대한 만성적 알코올 손상이다. 콜라겐을 가진 섬유세포가 간세포를 대체하고 정상 간구조가 흉터조직을 가지게 된다. 섬유화된 흉터조직은 손상을 지탱하기 하지만 잃어버린 간 조직 기능을 대체할 수는 없다. 간 기능이 지속적으로 저하되는 섬유성 변화가 영구적으로 되면 결국 간이 더 이상 항상성을 유지하지 못하게 된다. 이러한 간의 섬유성 교체는 "경화(Cirrhosis)"로 알려져 있다.

지금까지는 우리는 개별 세포의 주요 변화들에 관해 논의하였다. 하지만, 조직과 기관은 특정 기능을 얻기 위해 함께 작용하는 각종 세포들로 구성되어 있다. 한 선수가 약한 경우, 다른 선수들이 연합하여 보충을 하는 축구팀에서와 같이 조직도 그렇다. 한 세포에 대한 손상은 이를 보충하기 위한 조직 내 반응들을 촉진한다. 기관에는 2가지의 기본 형태, 실질과 기질조직이 있다. 실질조직은 기능성 세포들을 가지고 있다(예, 편평 피부세포, 간세포 및 폐포 세포). 기질세포는 지지 연결조직이다(예, 혈관과 탄력섬유).

간경화의 예

손상된 세포의 복구는 다음에 의해 이루어질 수 있다.
1) 실질세포의 재생 또는 2) 기질 연결조직에 의한 복구나 대체. 회복과정의 목표는 조직손상의 결과인 간격을 메우고, 손상된 조직의 구조적인 연속성을 복원시키는 것이다. 일반적으로 조직은 손상된 것과 같은 세포를 재생하고자 한다. 하지만 많은 경우에 이것이 이루어 질 수 없으므로 구조적 연속성을 얻기 위한 최선의 방법인 기질 연결조직으로 대체된다.

재생능력은 실질세포의 종류에 따라 상당히 다양하다. 재생세포는 손실된 세포를 대체하기 위한 부근 실질세포의 증식으로부터 생긴다. 재생능력을 근거하여, 3종류의 세포가 존재한다. 한 가지는, 세포들이 일상적으로 분할하여 수명이 제한된 세포들을 대체하는 정상적인 과정이다 (예, 피부 상피세포와 조혈모세포). 이들을 **불안정 세포**라 한다. 그 밖의 일부 세포들은 보통 수명이 길고 분할 속도가 느리다(**안정 세포**). 안정세포는 필요에 따라 급속하게 분할할 수 있다. 세포의 세 번째 범주는 **영구 세포**이다. 이들은 결코 분할하지 않으며, 스트레스를 받거나 어떤 세포가 사멸되더라도 복제할 능력이 없다.

이러한 세포 종류의 예들을 아래에 목록으로 나타내었다.

불안정 세포 (labile cells)	피부, 구강, 질, 경부의 편평상피세포 소화관의 원주상피세포 비뇨기관의 전이상피세포 골수세포
안정 세포 (Stable cells)	간세포 폐포(alveola cell) 세뇨관의 상피세포
영구 세포 (Permanent cells)	신경세포 골격근 및 심근

불안정 세포는 지지구조가 그대로 남아 있는 한, 같은 종류의 세포 복제와 재분할에 의한 재생 가능성이 상당히 크다. 안정 세포 또한 반응하고 재생할 수는 있지만 정도가 약하고, 지지하는 기질구조에 따라서 상당한 차이가 난다. 기질구조가 손상되면, 재생되는 실질 세포들이 기관 내에 불규칙하게 분산되어 기관기능이 저하된다. 불안정 세포와 안정 세포에 있어서 조직반응은 기관기능이 다시 정상으로 될 때까지 초기에는 증식으로 나타난다. 영구세포가 죽으면, 같은 종류의 세포로 대체되지 못하고, 대신 연결조직(*보통 섬유조직*)이 손상된 부분으로 이동하여 점령한다. 이를 화생이라 한다.

화생에 의해 대체되는 예들은 다음과 같다:

○ 간경화. 간세포가 섬유조직의 띠로 대체되며, 간의 대사기능을 수행할 수가 없다.
○ 심근경색. 심근세포가 재생하지 않고 섬유 연결 조직에 의해 대체된다(흉터). 흉터는 전기 임펄스를 전달하거나 심장의 수축에 관여하지 못한다.
○ 폐섬유증. 손상되거나 사멸된 폐포 상피세포들은 섬유조직에 의해 대체된다. 기체들은 섬유조직에서 발산되지 못하고 폐에서 기체교환이 현저히 줄어든다.

3.3.6 암

암(Cancer)은 인체의 다양한 부위에서 무제한으로 자라는 세포로 구성되어 있기 때문에 오랫동안 세포 질병으로 간주되어 왔다. 그러한 암세포의 성장은 정상적인 세포나 조직을 대체함으로써 심각한 기형을 야기하고(피부암, 골수암 같은), 내부 기관 작동의 이상을 일으켜 자주 사망에 이르게 한다. 세포가 어떻게 암이 될까? 암의 진행은 엄청나게 복잡한 과정이다. 일단 세포가 발암 경로를 밟기 시작하면, 시작 원인이 사라진 이후에도 오랫동안 계속 되는 일련의 단계를 거쳐 진행된다.

인체 내 다양한 종류의 세포만큼 많은 종류의 암이 존재한다(100가지 이상). 일부 세포는 지속적으로 분할하고 대체된다(피부, 혈구 등). 그 외 세포들은 거의 또는 절대로 분할하지 않는다(골수세포, 신경 등). 세포에는 세포들이 언제 어떻게 복제할지 조절하기 위한 정교한 기전들이 존재한다. 암은 이러한 기전들이 상실되고, 통제되지 않고 무질서한 방식으로 복제가 일어날 경우에 발생한다. 암은 일반적으로 악화되어 가는 단일 세포로부터 발생하는 것으로 여겨진다.

최근 극도로 복잡한 암의 병인을 규명하기 위한 연구가 시작되었다. 정상세포가 암세포로 변화되는 발암과정의 진행은 세포 내에서 그리고 세포 사이에서 일어나는 복잡한 일련의 생화학적 변화이다. 이러한 생화학적 변화들이 정상에서 암세포로 점차적으로 변화시키는 일련의 단계를 거치도록 세포를 이끈다. 변화된 세포는 더 이상 정상 세포의 수명과 활동을 다스리는 통제된 조절을 받지 않는다.

암은 다음과 같은 이유로 가장 심각한 건강 상태로 간주 된다:

○ 암은 보편화된 상태로 4명 당 한명 꼴로 발생한다.
○ 심지어 집중치료로 인해 고통 받고 있는 사람일지라도 대부분 사망하게 된다.
○ 암은 환자와 가족 모두에게 심각한 육체적 정신적 고통을 야기한다.
○ 암은 치료비가 아주 많이 든다.

○ 암은 알려져 있지 않은 많은 요인이나 물질에 의해 발생될 수 있다.
○ 암은 총체적으로 예방할 수가 없다. 백신이 존재하지 않는다. 하지만 암에 걸릴 확률은 흡연, 에이즈(AIDS), 알코올과 같은 알려진 위해 요소들을 피함으로써 줄일 수 있다.

암은 한 가지 질병이 아니라 커다란 질병 그룹이다. 공통점은 모든 암이 동일한 기본적 특성을 가지고 있다 - 그들은 야생화 된 세포들로 구성되어 있다. 암세포는 세포증식에 있어서 일반적인 통제를 이행하지 못 한다 - 그들은 통제되지 못한 세포의 성장인 것이다.

3.3.7 암 용어

암과 관련된 용어는 일반인들과 의료계 사이에서 혼동되거나 다르게 사용될 수 있다. 아래의 목록에 가장 빈번하게 사용하는 암 용어들을 정의해 놓았다.

암 (Cancer)	전이 또는 주변의 다른 조직에 침투할 수 있는 능력을 가진 악성종양
종양 (Tumor)	시간에 따라 점차 악화되는 세포의 조절할 수 없는 성장에 대한 일반용어. 종양은 양성과 악성이 있다.
신생물(Neoplasm)	종양과 동일함
신형성 (Neoplasia)	비정상적이고 조절되지 않은 세포증식을 가진 새로운 조직의 성장
양성종양 (Benign tumor)	전이 또는 주변조직으로 침윤되지 않는 종양
악성종양 (Malignant tumor)	전이 또는 주변조직으로 침윤이 가능한 종양(암과 동일)
전이 (Metastasis)	원래 발생한 곳에서 떨어진 새로운 지점에 두 번째 종양을 형성하는 능력
발암 (Carcinogenesis)	암종의 생성(상피암). 때때로 발암은 모든 종류의 종양 발생에 대한 일반적인 용어로 사용된다.

3.3.8 암의 명명법

대부분의 종양은 대체로 국제적으로 합의된 명명법에 따라 이름 짓지만, 예외가 많다. 종양은 대체로 다음을 기준으로 명명, 분류된다.

○ 원래의 세포나 조직.
○ 양성, 음성 여부.

대부분 악성종양은 2개 범주, 즉 암종 또는 육종 중 하나로 결론 내린다. 암종과 육종의 주요 차이는 아래와 같다:

암종 (Carcinoma)	상피세포에서 발생하는 악성종양. 암의 가장 일반적인 형태. 보통 림프계를 통해 전파됨
육종 (Sarcoma)	결합 또는 근조직에서 발생하는 악성 종양 보통 혈류를 따라 전파됨. 빈번히 폐로 전이됨

대부분의 종양은 단순히 팽창이나 조직 확대를 의미하는 접미어 “oma”로 끝난다. [註: -oma로 끝나는 일부 팽창은 암이 아닐 수도 있다. 예를 들어, 혈종(hematoma)은 혈액으로 구성된 단순 팽창이다.]

종양 명명 시, 원래 조직 및 형태학적 특징에다 한정 문구가 더해질 수 있다. 예를 들면, “분화가 덜 된 기관지 편평세포 암(poorly-differentiated bronchogenic squamous cell carcinoma)”은 암세포가 덜 분화되고(*즉, 편평세포의 정상적인 형태를 많이 상실*), 폐의 기관지(*암 시작부위*)에서 발생한 편평세포 형태(*원래 세포형태*)의 악성종양(*암*)이다.

종종 초기 이용 상태와 문헌상의 사용을 근거로 하여, 표준 명명법 체계 벗어난 몇 가지 역사적인 예외가 있다.

그 예들은 :

○ 양성처럼 들리나 실제로는 악성종양(예, 흑색종은 악성으로 악성 흑색종으로 또한 불릴 수 있다. 또 다른 예는 때때로 악성 림프종이라 언

급되는 림프종(역시 악성)).

○ 일부 종양은 처음으로 종양을 기술한 사람 이름 뒤에 명명.
예 : 윌름종양(Wilm's tumor, *신장종양*)과 호지킨병(Hodgkin's Disease, *특이한 형태의 림프암*).

○ 몇 가지 암은 갈색세포종(pheochromocytomas, *부신 암색종양*) 같이 물리적 특성으로 명명됨.

○ 몇 가지 암은 세포가 혼합되어 있다.
예, 섬유육종(fibrosarcoma), 암육종(carcinosarcoma).

동일한 형태 세포에 있어서 양성 및 악성종양의 예 :

상피조직	양성종양	악성종양
편평세포 (Squamous cell)	편평세포유두종 (Squamous cell papilloma)	편평세포암 (Squamous cell carcinoma)
간세포 (Hepatocyte, *liver*)	간세포샘종 : Hepatocellular adenoma, 때로 간암(hepatoma)으로 불림	간세포암 (Hepatocellular carcinoma)
췌장세포 (Pancreatic islet cell)	섬세포샘종 (Islet cell adenoma)	섬세포암(Islet cell carcioma, 췌장암 : Pancreatic cancer)

연결조직	양성종양	악성종양
섬유모세포(Fibrocyte)	섬유종(Fibroma)	섬유육종(Fibrosarcoma)
연골(Cartilage)	연골종(Chondroma)	연골육종(Chondrosarcoma)
뼈(Bone)	골종(Osteoma)	뼈육종(Osteosarcoma)
지방(Fat)	지방종(Lipoma)	지방육종(Liposarcoma)
골수(Bone marrow)	없음	백혈병(Leukemia)
림프절(Lymph node)	림프종(Lymphoma)	림프육종(Lymphosarcoma)
혈관(Blood vessel)	혈관종(Hemangioma)	혈관육종(Hemangiosarcoma)

근육조직	양성종양	악성종양
평활근(Smooth muscle)	평활근종(Leiomyoma)	평활근육종(Leiomyosarcoma)
골격근 (Skeletal muscle)	횡문근종 (Rhabdomyoma)	횡문근육종 (Rhabdomyosarcoma)

신경조직	양성종양	악성종양
신경아교세포(Glial cell)	신경아교종(Glioma)	악성신경아교종 (Malignant glioma)
별아교세포(Astrocyte)	별아교세포종 (Astrocytoma)	악성별아교세포종 (Malignant Astrocytoma)

3.3.9 양성과 악성종양의 차이

종양의 생물학적, 의학적 결과는 그것이 양성이냐 악성이냐에 따라 크게 차이가 난다.

양성 및 악성 종양의 주된 차이를 아래에 비교해 놓았다.

	양성종양	악성종양
세포특성	원래세포와 유사(잘 분화됨)	원래세포와 다름(미분화됨)
성장특성	종양 가장자리가 부드럽게 (둘러싸인 형태) 밖으로 이동. 즉, 확장되어 압박하는 형태로 주변조직을 대체함으로서 자라남. 종양세포는 복제물이나 세포덩어리에 부착되어 유지되고 멀리 떨어져 나가 신체 다른 곳에서 새롭게 성장하지는 않음.	종양 가장자리가 불규칙하게 (대게 둘러싸인 형태가 아님) 밖으로 이동하고 잠입, 침투하는 형태로 주변조직을 파괴함. 종양세포는 복제덩어리에서 떨어져 나가 개별적으로 살아서 신체 다른 곳으로 이동하여 새롭게 복제되거나 성장함.
성장속도	느림	급함
혈관분포상태	약함	중간정도
수술 후 재발	거의 재발하지 않음	자주 재발함
세포괴사 및 궤양화	드묾	일반적임
시스템 영향 발생 가능성	종양이 내분비계 신생물을 분비하지 않는 한 시스템 영향은 드물다.	시스템 영향이 일반적으로 일어나며 대개 생명을 위협함.

3.3.10 암의 공통 부위

암은 실제로 어떤 조직이나 기관에서도 발생할 수 있다. 어떤 세포와 조직은 다른 것들보다 암에 더 걸리기 쉬운데, 특히 일상적으로 증식 중인 세포들이 그렇다. 증식하지 않는 세포들(예, 신경 및 심근 세포)은 암 발생이 드물다.

다음 표는 다양한 신체 부위 있어서 암의 가장 빈번한 발생률을 보여주고 있다.

남 성		여 성	
전립샘(Prostate)	32%	유방(Breast)	32%
폐(Lung)	16%	폐	13%
결장(Colon) 및 직장(Rectum)	12%	결장 및 직장	13%
요로(Urinary tract)	9%	자궁(Uterus)	8%
백혈병 및 림프종	7%	백혈병 및 림프종	6%
구강(Oral cavity)	3%	요로	4%
피부 흑색종	3%	난소(Ovary)	4%
췌장(Pancreas)	2%	피부 흑색종	3%
위(Stomach)	2%	췌장	2%
그 외 모든 장기	14%	구강	2%
		그 외 모든 장기	13%

남성에게 있어 가장 흔하게 발생하는 암은 전립샘이지만, 치료만하면 대부분 살 수가 있다. 반면에, 그 외 다른 암은 종종 보다 치명적이다. 예를 들어, 남성에게 사망을 초래하는(치료를 해도) 가장 흔한 암은 폐암이다(남성 암 사망 중 33%). 여성의 경우, 유방이 암에 대한 가장 일반적인 부위로 비슷한 양상을 보이나, 많은 여성들이 폐암으로 또한 사망한다(여성 암 사망 중 23%).

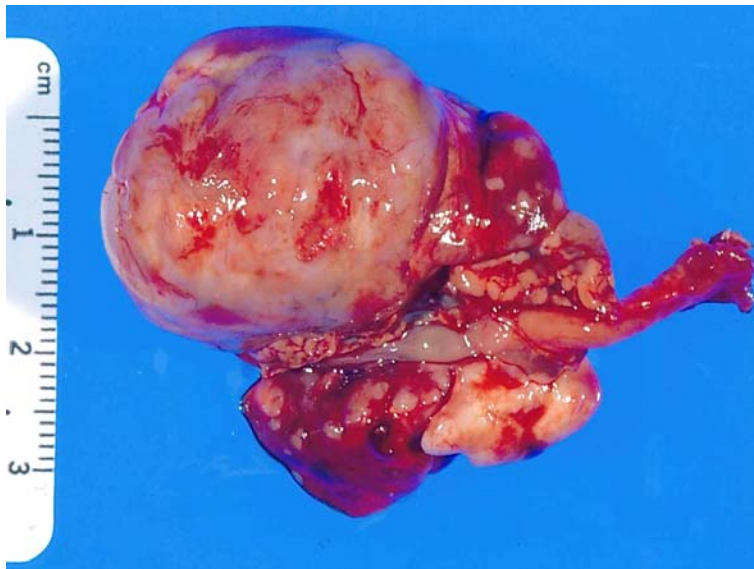
3.3.11 암은 어떻게 보이는가?

암이란 100가지 이상의 각종 세포 질병에 대한 일반적인 용어로서, 모두가 각 신체 부위에서 통제되지 않은 비정상적인 세포성장이라는 동일한 특성을 가지고 있다. 암은 여러 가지 형태로 나타난다. 어떤 타입은 육안으로 볼 수 있지만, 어떤 것은 신체 내에서 성장하여 서서히 체내 조직들을 침식하거나 대체한다.

육안으로 쉽게 볼 수 있는 암의 한 예는 피부암이다. 피부암은 피부에서 솟아오른 것으로 보이고, 보통 어두운 색깔이며, 불규칙적인 모양으로 성장한다. 암이 자라면서 피부의 주변 부위로 퍼지게 된다. 더 진행되는 경우, 이 암은 림프절 및 심지어는 원래 부위에서 먼 기관으로까지 전이된다. 그림의 피부암은 기저세포암이라는 것이다. 흑색종과 편평세포암은 그 외의 일반적인 피부암이다. 흑색종은 보통 피부암중 가장 악성이다.

대부분의 암은 내부 기관과 연관되어 있고 정밀진단이 요구된다. 일부 큰 체내 종양들은 느낄 수 있으며 또는 피부 바깥쪽으로 밀어내어 뚜렷한 비정상적인 팽창이나 몸에 대한 비정상적인 느낌(예, 딱딱한 부위)에 의해 감지될 수도 있다. 갑상선종양, 골수종양, 유방종양, 고환종양은 환자가 느끼거나 관찰할 수 있는 암들이다. 그 외 내부 종양들은 단지 기관의 기능 저하(폐암에 있어서 호흡 곤란), 통증, 출혈(예, 결장암의 경우 혈변), 약화 또는 그 밖의 일반적이지 않은 증상들을 근거로 추측할 수 있을 뿐이다. 암이 실제로 존재하는지 확인하기 위해서는 정밀한 진단이 요구될 수 있다. 이것은 특히 암이 커다란 하나의 덩어리가 아닌 일련의 작은 종양들(전이부위)로서 자라거나 또는 몸 전체에 넓게 퍼져 있는 경우(백혈병)에 더욱 그렇다.

체내 암의 몇 가지 예를 다음 그림들에 나타내었다.

< 간 암의 예 >

< 폐암의 예>

< 신장암의 예 >

3.3.12 암 발생률의 역사적 변화

암은 수 세기동안 사람들에게 알려져 오고 있다. 하지만, 다양한 종류의 암 발생률은 1900년대 중반 이후로 변화되고 있으며 특히 폐암과 위암의 경우 더욱 그렇다. 폐암으로 인한 사망은 남성의 경우 1950년부터 1990년까지 3배로 증가하였다. 같은 기간 동안 위암으로 인한 사망은 상당량 줄었다. 여성의 경우 유방암은 수십 년 간 다른 종류의 암보다 더 많은 사망을 유발하였다. 하지만, 현재는 여성에게 있어 폐암으로 인한 사망이 유방암에 의한 것보다 더 높다. 암의 종류와 발생률에서 이러한 변화는 개인적인 습관과 환경 변화 뿐 아니라 사람들의 장수도 반영하고 있다.

3.3.13 암 진행 잠복기

암은 일정기간을 거쳐 점진적으로 진행되는 만성상태로 발암원에 대한 최초 노출 이후 수년간 임상적으로 관심을 가져야 명백히 알 수 있게 된다. 이 기간을 “잠복기(Latency period)”라 한다. 잠복기는 암의 종류에

따라 다르며, 몇 년에서 30년까지 될 수 있다. 예를 들면, 벤젠이나 방사능 노출 후 백혈병의 잠복기는 5년 정도로 짧을 수 있다. 반면에, 비소 노출 후 피부암 및 석면 노출 후 중피종(mesothelioma, 폐 주위의 늑막암)에 대한 잠복기는 20-30년이 될 수 있다.

3.3.14 생존기간

암을 치료에 있어서 성공 여부는 암의 종류에 따라 상당히 다르며, 어떤 암은 치료에 반응하나 어떤 암은 그렇지 않다. 예를 들어, 췌장암, 간암, 식도암 및 폐암의 의학적 치료는 그리 성공적이지 못하다. 그와 반대로, 갑상선, 고환 및 피부암은 치료에 아주 잘 반응한다. 아래에 치료 성공률을 표로 나타내었다(공통적으로 5년간 생존으로 측정).

장 기	5년간 생존
췌장	3%
간	6%
식도	9%
폐와 기관	13%
위	18%
신경계	27%
백혈병	38%
난소	42%
비-호지킨 림프종	52%
구상 및 인두	52%
신장	56%
직장/결장	59%
자궁경부	67%
호지킨병	79%
유방	80%
전립샘	80%
요로	80%
피부 흑색종	85%
고환	93%
갑상샘	95%
모든 장기들	54%

3.3.15 무엇이 암을 일으키는가?

수 많은 산업, 제약 및 환경 화학물질들이 동물실험에 의해 잠정적인 발암물질로 밝혀졌다. 뿐만 아니라 인체 역학연구는 실재로 많은 물질들이 인체 발암물질이라는 것을 확인해오고 있다. 그러나 화학물질과 방사능이 상당한 역할을 하는 것이 확실하지만, 생활방식과 감염도 사람에게서 암을 발생시킬 가능성을 유도하는 주요 요인으로 보인다. 생활방식 요인은 암 발생에 있어서 75% 이상의 원인 제공 역할을 하는 것으로 간주된다. 감염(간염, 단순 헤르페스 바이러스 같은)은 암 발생의 10% 정도와 관련 있는 것으로 보인다.

아래의 표는 암 발생과 관련된 추정 요인을 보여준다.

생활 요인	백분율
음식	35%
흡연(주로 흡입된 담배연기)	30%
성생활	7%
음주	3%

그 외 요인	백분율
감염	10%
직업적 노출	4%
지구물리학적 요인(자외선, 이온방사선 포함)	3%
오염	2%
의사의 치료에 의한(약품 및 의료제품)	1%
식품첨가물	<1%
산업제품	<1%
그 외	3%

3.3.16 암의 병인

발암은 다단계, 다인성 유전병으로 불린다. 알려져 있는 모든 종양은 기원 세포와 다르게 수행하도록 유전적으로 변경 된 세포들로 이루어져 있다. 발암 과정은 몇 단계로 이루어져 있고, 아주 오랜 기간에 걸쳐 일어나는 여러 가지 유전적 사건(*돌연변이*)을 포함하고 있어서(*대부분의 암 종류에 있어서 최소 10년*) 매우 복잡하며 예측이 불가능하다.

암세포는 정상적인 기원세포보다 더 빨리 증식할 필요가 없다. 세포사멸과 대체 사이에 엄격하고 통제된 균형이 이루어져 있는 정상 증식 조직에 비교해서, 암은 주어진 기간 동안 사멸되는 것보다 더 많은 암세포들이 생성됨으로서 자라나고 확대된다. 종양이 발견되기 위해서는, 최소한 1㎤ 이상의 크기를 차지하고 있어야 한다(대략 완두콩 크기). 이 작은 종양은 이 때 1억에서 10억 개의 세포를 포함하고 있다. 단일 세포에서 그 크기로 성장했음은 질량이 최소한 30번 정도, 두 배씩 증가되어 왔다는 것을 의미한다. 길고 활동적인 세포 증식기간 동안, 암세포는 성장 중 공격적으로 되고, 덜 분화된 형태의 세포로 돌아간다(원래 세포형태와 비슷하지 않음).

분자생물학이 발달함에 따라 암의 진행에 긍정적으로 또는 부정적으로 영향을 줄 수 있는 수많은 내외 인자들이 알려지고 있다. 발암에 대한 지식이 계속해서 변하고 있지만, 암의 진행은 최소한 주요 3단계로 된다는 것은 분명하다.

○ 개시(Initiation)
○ 촉진/전환(Promotion/Conversion)
○ 진행(Progression)

개시단계는 정상세포의 DNA 변화(*돌연변이*) 이루어진, 비가역적인 변화이다. 개시세포는 개별적인 성장을 위한 발달능력을 가지고 있다. 이 시기의 개시세포는 조직 내의 다른 유사 세포들과 구별할 수 없다. 개시는 발암물질에 대한 한 번의 노출로 될 수 있거나, 또는 몇몇 경우에는 타고난 유전적 결함에 의한 것일 수 있다.

발암의 기초적 단계

Operational Phases	생물화적 매커니즘	의학적 현상
개시	**돌연변이** 영구적 DNA 손상	눈에 나타나는 변화 없음
촉진	개시세포와 증식 및 진행	생체검사에 의해서만 확인
전환	**돌연변이** 증식 및 진행 억제불가	**양성종양** 성장확장
진행	**돌연변이** 세포내의 통제불능	**암** 내습&전이

한 예로, 어린이들에 있어서 망막모세포종(retinoblastoma)은 암으로 진행되도록 이미-결정되어 있으며, 이러한 결함은 다음 세대를 거쳐 전달된다. 개시세포는(*타고난 세포든 새로 돌연변이된 세포이든*) 수개월에서 수년간 활성화 되지 않은 채로 유지되며 촉진이 일어나지 않는 한 결코 암으로 진행되지 않을 것이다. 대부분의 사람들은 더 이상 진행되지 않는 개시세포들을 가지고 있을 것으로 여겨진다.

촉진/전환 단계는 발암과정 중 두 번째의 주요 단계로 특정물질(*촉진자라 함*)이 개시세포가 진행되도록 한다. 촉진자는 항상은 아니지만 종종 세포의 DNA와 상호 작용하고 돌연변이된 DNA의 추가 발현에 영향을 주어, 발암 과정을 통한 개시세포의 증식 및 진행이 더 이루어지게 된다. 이 단계에서 증식세포의 복제물은 양성 종양과 일치하는 형태를 취한다. 이러한 세포덩어리는 응집된 그룹으로 유지되고, 물리적으로 서로 접촉하고 있다.

진행은 세 번째 단계로서, 개시세포가 생물학적으로 악성세포군으로 발전되는 것과 연관이 있다. 이 단계에서, 양성 종양 세포의 일부분이 악성 형태로 전환되어 진성 암으로 진화는 것이다. 최종 단계에서 각각의 세포들은 분리될

수 있고 원래의 종양 진행 부위와 떨어진 새로운 복제물로 성장을 시작할 수 있다. 이것을 **전이**라고 한다.

발암과정의 기본적인 전개순서로 이 3단계의 병인 체계가 기술되지만, 다양한 단계에서 발생하는 실제 사건은 세포의 DNA 안에 있는 특정 유전자의 활성에 기인한 것이다. 세포 DNA에는 2종류의 유전자, 즉 구조유전자와 조절유전자가 들어 있다. 구조유전자는 세포 내의 특정 단백질의 생성을 지휘한다. 조절유전자는 구조 유전자의 활성을 조절하고, 세포의 증식과정을 지휘한다. 발암과정에서 주요 역할을 하는 것으로 간주되는 세 부류의 조절유전자들은 다음과 같다:

○ 원발암유전자(Proto-oncogenes)
○ 종양유전자(Oncogenes)
○ 억제유전자(Suppressor genes)

원발암유전자는 세포나 세포막내에 조절단백질과 성장인자들의 생성을 암호화하고 지시하는 정상 또는 양호한 세포유전자이다. 원발암유전자들에 의해 암호화된 단백질들은 정상적인 세포성장과 분화를 위해 필수적이다. 원발암유전자의 활성화는 신생물을 유도하는 세포의 정상적인 성장과 분화에 변화를 일으킬 수 있다. 일부 물질들은 원발암유전자를 활성화시킬 수가 있다. 이것은 점돌연변이 또는 원발암유전자의 DNA 재구성에 의한 것이다. 이러한 원-암유전자 활성화 산물이 종양유전자이다. 많은 원발암유전자들이 규명되었고, 대개는 발견 근거에 따라 명명되고 있다. 예를 들어, K-ras 원발암유전자는 쥐의 육종 바이러스를 이용한 Kirsten 박사의 발견에 근거하여 명명된 것이다. H-ras, c-myc, myb 그리고 src는 원발암유전자의 다른 예들이다. 원발암유전자는 원래의 종(種)에만 국한되지 않고, 사람을 포함하여 다른 많은 종(種)에서도 발견되고 있다. 이들 원발암유전자는 많은 세포에 존재하고 있으나 활성화될 때까지는 휴지상태로 유지된다. 여러 가지 형태의 돌연변이 또는 염색체 손상이 활성화를 유도할 수 있다. 일단 활성화되면, 종양유전자가 되는 것이다.

종양유전자들은 현재 정상적인 세포를 신생물 세포로 변화시키거나 변형시킬 수 있는 세포 내 단백질의 생성을 지휘하는 능력을 가지고 있는

변화됐거나 잘못 통제된 원발암유전자이다. 대부분의 종양유전자는 염색체의 특정 코돈(codon,특정 아미노산에 대해 암호화된 3개의 DNA 염기그룹)에 위치한 단일 점 돌연변이에 의한 그들의 원발암유전자들과 다르다. 종양유전자의 변이된 DNA는 세포 성장과 분화를 변경시킬 수 있는 비정상적인 단백질의 생성을 초래한다. 한 개의 활성화된 종양유전자가 암의 성장을 형성하기 위한 세포와 그 후손의 성장과 진행에 충분하지 않은 것으로 보인다. 하지만, 발암과정에서는 중요한 단계이다.

때때로 항-종양유전자라고 일컬어지는 **종양억제유전자**는 정상세포에 존재하며 그들과 반응하는 원발암유전자 및 변이된 단백질에 대응하고 변화시키는 역할을 한다. 종양억제유전자들은 손상된 DNA를 가진 세포가 비통제된 성장으로 증식·발전하지 못하게 한다. 이들은 활발하게 암유전자의 작용을 효과적으로 방해하는 기능한다. 만약 종양억제유전자가 불활성화 되면(*보통 돌연변이에 의함*), 종양유전자와 변형된 세포에 대한 그들의 통제능력을 상실하게 된다. 따라서 종양-잠재 세포가 정상세포의 통제조절에서 벗어나 아무 저항 없이 자유롭게 성장할 수 있다. 인체 종양에서 가장 빈번하게 변이되는 억제유전자는 p53 유전자이다. 인체의 암 중 50% 이상에서 손상된 p53 유전자가 확인되었다.

p53 유전자는 보통 세포 분할을 정지시키고, DNA의 손상된 부위를 재건, 회복하기 위한 수복효소(repair enzyme)를 자극시킨다. 만약 손상이 너무 광범위하면, p53은 세포에 자기-파괴를 지시한다. 변형된 p53은 이러한 방어작용을 할 수가 없으며, 손상된 DNA를 가진 세포를 엉뚱하고 통제되지 않는 방식으로 분할 및 증식하는 것을 막을 수가 없다. 이것이 암의 필수사항이다. 최근의 연구들은 변이된 p53이 유전될 수 있으며, 영향 받은 신생아들은 일생동안 특정 형태의 암에 민감함(고위험)을 보여준다.

여기에서는 분자생물학의 새로운 도구를 가지고 지속적으로 발전하는 지식에 대한 아주 복잡한 과정을 간단히 요약하였다. 새로운 인자들(*종양괴사인자 같은*)이 계속 밝혀지고 있다. 하지만 지금까지도 이러한 암이라는 퍼즐에서 많은 조각들이 파악되지 않은 채 남아있다.

3.3.17 신경독성

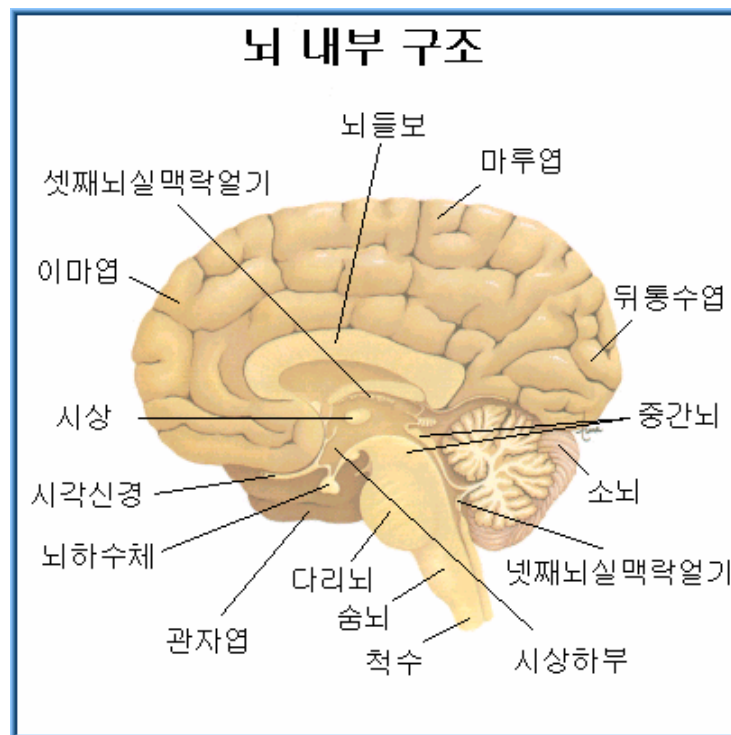
신경계는 매우 복잡하고 독소들은 이러한 복잡한 시스템 내의 다른 여러 지점에서 작용할 수 있다. 본 단원에서 신경계의 해부학과 생리학에 대해 상세히 기술할 수는 없다. 또한 우리 환경에 있는 여러 신경독소들에 관한 정보 및 그 독소들이 신경계를 손상시키거나 그 기능을 방해하는 미세한 방식에 대하여 깊이 있는 정보를 제공할 수도 없다. 왜냐하면, 신경계는 신체의 모든 부위에 걸쳐 분포되어 있기 때문에, 신경계의 어느 부분에서 독소가 효과를 발휘하느냐에 따라서 어떤 독성작용은 매우 특이적일 수 있고 또 어떤 것들은 아주 일반적일 수 있다. 신경독소가 어떻게 손상을 일으키는지를 논하기 전에, 신경계의 기초 해부학과 생리학을 살펴보기로 하자.

3.18 신경계의 해부학과 생리학

신경계는 3가지 기본 기능을 가지고 있다. 첫째, 특정세포들이 환경으로부터 감각정보를 감지하고, 그 정보를 신경계의 다른 부위들에 전달하는 것이다. 둘째, 보통 들어오는 신호에 반응하여 신체의 운동기능들을 통제한다. 결국 신경계는 정보의 처리과정에 포함된다. 세 번째의 기능은 사고과정, 학습 및 기억을 통합하는 것이다. 이러한 모든 기능은 잠재적으로 독성물질의 작용에 대한 영향을 받기가 쉽다.

신경계는 기본적으로 2개의 해부학적 부분으로 이루어져 있다:
○ 중추신경계(*CNS*)
○ 말초신경계(*PNS*)

중추신경계는 뇌와 척수를 포함하고 있다. CNS는 통제센터의 역할을 하며, 감각 수용체로부터 받은 정보를 처리 및 분석하고, 반응을 통해 신체기능을 조절하기 위한 운동 명령을 내린다. 신체 중 가장 복잡한 기관인 뇌는 구조적으로 6개의 주요 영역으로 이루어져 있다.

대뇌(Cerebrum)	사유, 지식, 기억, 감각 및 복잡한 운동기능을 조절
간뇌(Diencephalon): 시상(thalamus), 시상하부(hypothalamus),뇌하수체(pituitary gland))	감각정보의 전달 및 처리; 감정조절, 수의기능, 호르몬생산
중간뇌(Midbrain)	청각 및 시각정보의 처리와 불수의운동반응 생성
다리뇌(Pons)	신체 및 내장운동 조절을 보조하는 취급 및 전달센터
소뇌(Cerebellum)	기억 및 감각을 근거한 수의 및 불수의 운동 활동에 반응
숨뇌(연수, Medulla oblongata)	뇌의 그 외 나머지부분과 관련된 감각정보를 전달 ; 심장박동률 및 호흡을 포함한 자율기능 조절

말초신경계는 CNS를 제외한 모든 신경조직을 이루고 있다. PNS는 2가지의 신경형태를 가지고 있다.: 감각정보를 CNS로 전달하는 ***들신경***

(*afferent nerves*)와 CNS에서 **각종 근육과 샘**에 운동명령을 전달하는 ***날신경***(*efferent nerves*).

신경 체계의 개략도

정보융합

중추신경계

감각자극

운동자극

구심성 부분

원심성 부분

말초신경계

체감각
신경계

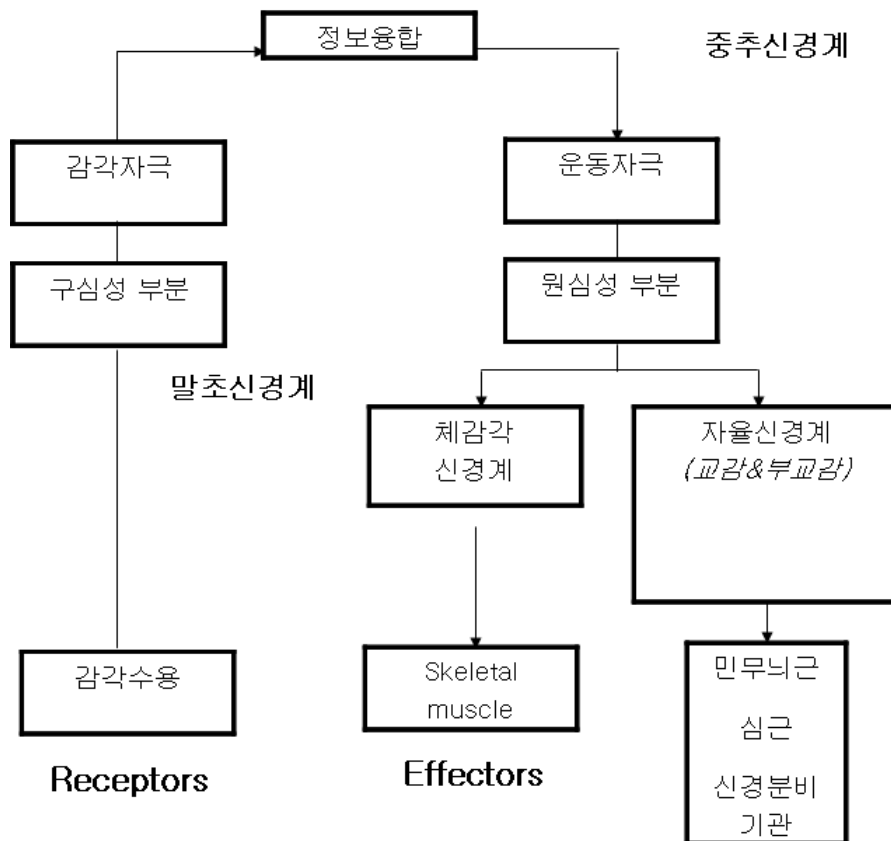
자율신경계
(교감&부교감)

감각수용

Skeletal
muscle

민무늬근
심근
신경분비
기관

Receptors

Effectors

날신경은 2가지 체계로 구성되어 있다. 하나는 운동정보를 골격근에 전달하는 **체신경계**(수의계'라고 또한 알려진)이다. 두 번째는 운동정보를 민무늬근, 심근 및 각종 샘(腺)에 전달하는 **자율신경계**이다.

이들 두 체계의 주요 차이점은 의식조절이다. 체신경계는 우리의 자발적인 통제 하에 있다 (예를 들어, 근육에게 수축하라고 의식적으로 말함으로써 팔을 움직일 수 있다). 반면에, 내장의 민무늬근, 심근 또는 호르몬 분비는 의식적으로 통제할 수가 없다. 그러한 기능들은 자율신경계에 의해 자동적이며 무의식적으로 조절된다.

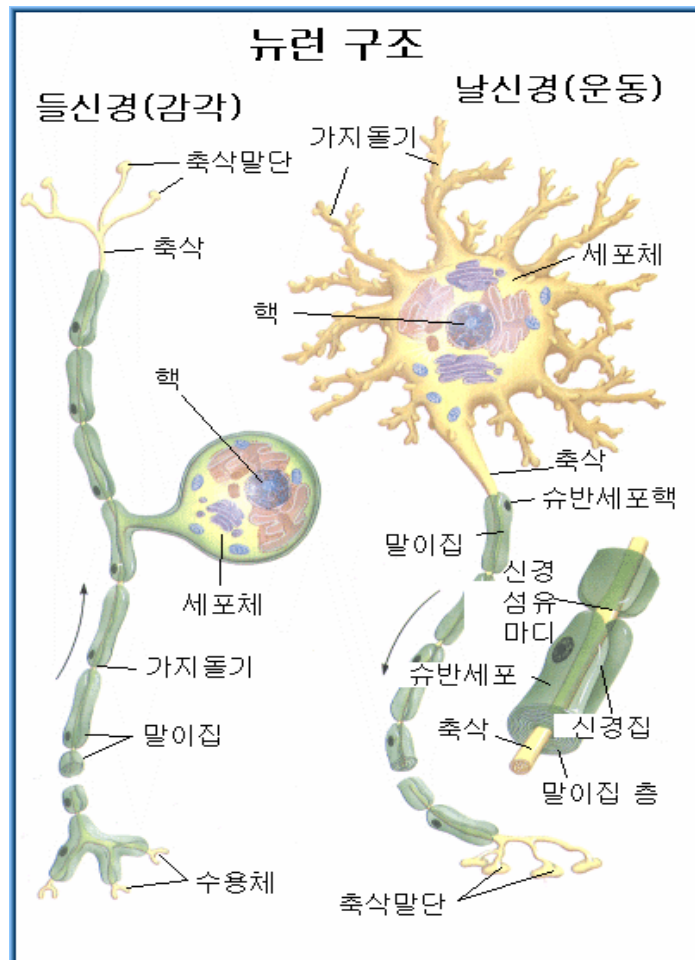
3.3.19 신경계의 세포

신경계에는 2가지 범주의 세포가 발견된다. 즉, **뉴런**(neuron)과 **신경아교세포**(glial cells)이다. 뉴런은 CNS와 다른 신체부위 사이에서 정보를 전달하는데 직접 관여하는 기능성 신경세포이다. 신경아교세포(신경아교(neuroglia)라고도 함)는 신경조직을 지지하고, 뉴런 주위의 환경을 조절하며, 외부 침입자들로부터 보호하는 역할을 한다.

뉴런은 다른 모든 신체부위들과 교신하며, CNS와 PNS내 모두에 존재한다. 이들은 뇌와 척수로부터 신체의 모든 조직과 기관으로 빠른 임펄스를 전달하는 역할을 한다. 그처럼, 뉴런은 가장 필수적인 세포이며, 이들의 손상이나 사멸은 신체 기능과 생존에 중대한 영향을 미칠 수 있다. 뉴런은 사멸하면 복원되지 않는다. 뉴런이 손실됨에 따라서 기억력, 사고 능력, 빠른 반응, 조절, 근력 및 다양한 감각(시각, 청각, 미각 등의 손상 같은)과 같은 어떤 특정 신경기능도 상실된다. 뉴런의 손실이나 손상이 상당하다면, 시력상실, 마비 및 사망과 같은 심각하고 영구적인 장애가 발생할 수 있다.

뉴런은 하나의 세포체(cell body)와 2종류의 확장가지, 즉 수많은 가지돌기(dendrite)와 하나의 축삭(axon)으로 이루어져 있다. 가지돌기는 받아진 정보를 받아서, 뉴런 세포체에 보내도록 특화되어있으며 뉴런은 이를(전하) 축삭으로 내려 보내 한 개 이상의 결절(시냅스(synapses)라고 알려진)을 통하여 다른 뉴런이나 근육세포에 전달한다. 축삭은 신체의 한 부분에서 다른 부분으로 정보를 전달하기 위해서 어떤 경우에는 1m 이상의 먼 거리까지 뻗어 있다. 어떤 축삭은 주변 조직과 액으로부터 축색돌기를 격리하는 데 도움을 주며, 전하(electrical charge)가 축삭에서 이탈하는 것을 막아주는 말이집(myelin sheath)라고 하는 다층 코팅으로 둘러 싸여 있다.

정보는 전기적 펄스와 화학적 신경전달물질(neurotransmitters)의 조합에 의하여 CNS와 감각 수용체 및 작동체들 사이의 신경망을 따라 전달된다. 정보(전하)는 가지돌기로부터 세포체를 통과하여 축삭으로 이동한다. 뉴런으로 내려오는 전기적 자극에 의한 이러한 기전은 매우 복잡하다. 뉴런이

쉬고 있을 때는, 음성의 내부 전위를 갖는다. 이것은 신경전달물질이 가지돌기의 수용체와 결합할 때 변화된다. 가지돌기 막의 단백질 채널이 개방되어 막을 가로지르는 하전된 화학물질의 이동을 허용하며, 이것은 전하를 발생시킨다.

전기적 자극(활동전위(action potential)로 알려진)의 전달은 나트륨-칼륨 채널과 펌프의 연속적인 개폐에 의해 축삭으로 내려오며 진행된다. 활동전위는 파도처럼 한쪽 말단(가지돌기 말단)에서 축삭 말단으로 움직인다.

하지만, 전하는 한 개 뉴런의 축삭과 다른 뉴런의 가지돌기 사이의 간격(시냅스) 또는 축삭과 근세포와 연결점(신경근육이음부; neuromuscular

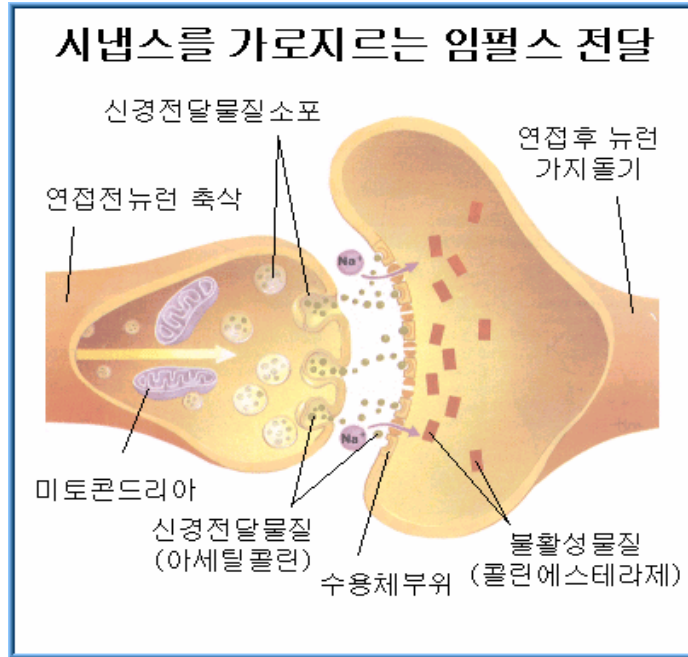
junction) 사이를 통과할 수가 없다. 정보는 화학물질(신경전달물질)에 의해 시냅스를 가로질러 이동한다.

뉴런들은 실제로 서로 접촉하지 않지만, **시냅스**로 알려진 틈을 가지고 있다. 전기적 자극은 축삭을 오르내림에 따라서 최소한 한 개의 결절이나 시냅스와 만나게 된다. 전기적 자극은 시냅스를 통과할 수 없다. 축삭의 종말점에는 종말단추(synaptic knob)가 있으며, **신경전달물질**이라고 하는 화학물질들을 함유하고 있다.

신경전달물질은 연접전 뉴런(presynaptic neuron)으로 내려온 임펄스에 의한 자극에 따라 소포(vesicles)로부터 방출 된다.신경전달물질들은 시냅스결절을 가로질러 확산되고 연접후 막(postsynaptic membrane)의 수용체에 결합한다. 그 후 신경전달물질-수용체 복합체는 다음 뉴런이나 작동체세포 즉, 근육세포나 분비세포에 임펄스의 생성을 시작한다.

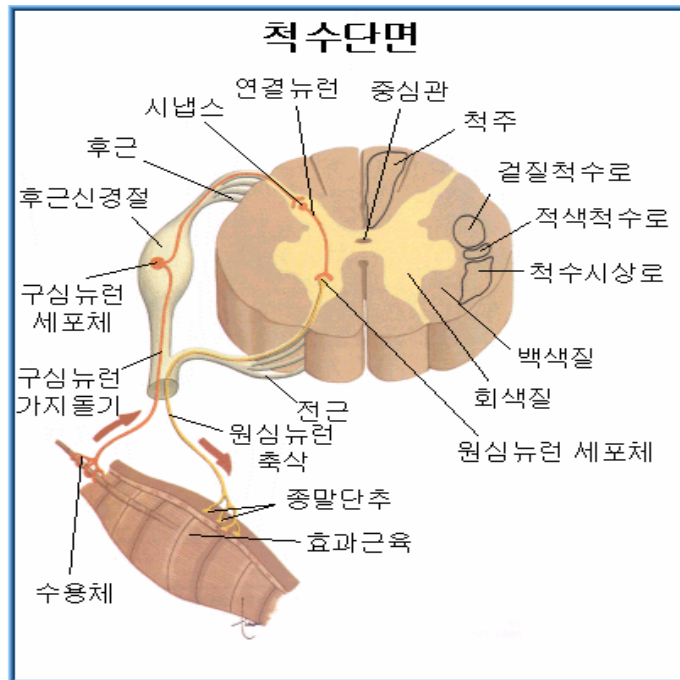
임펄스가 다시 시작되고 나면, 신경전달물질-복합체는 불활성화 되어야 한다. 그렇지 않으면 지속적인 임펄스(원래의 임펄스를 넘어선)가 발생된다. 이러한 불활성화는 정확한 임펄스가 발생된 후 정확히 정해진 시간에 복합체를 분해하는 효소들에 의해 이루어진다. 몇 가지 종류의 신경전달물질과 이에 대응하는 불활성화 효소들이 있다. 주요 신경전달물질 중 하나가 특정 불활성제인 아세틸콜린에스테라제(acetylcholinesterase)에 대한 아세틸콜린(acetylcholine)이다.

50여종 이상의 신경전달물질이 존재하지만 다음 물질들만 잘 이해되고 있다.

○ 아세틸콜린(Acetylcholine)
○ 노르에피네프린(Norepinepharine, noradrenaline)
○ 세로토닌(Serotonin)
○ 감마 아미노부틸산(Gamma aminobutyric acid: GAMA).

뉴런은 기능별로 묶을 수 있으며, 3종류로 구성된다. :

감각신경세포(Sensory neurons, 구심뉴런)는 정보를 감각수용체로부터 CNS에 전달한다(*보통 뉴런의 과정*). 어떤 감각 수용체들은 온도, 압력, 촉각, 시각 등의 외부 변화를 검출한다. 다른 감각 수용체들은 균형, 근육 위치, 미각, 깊은 압력 및 통증과 같은 내부 변화를 감지한다.

운동신경세포(Motor neurons, 원심뉴런)는 정보를 CNS로부터 작동체의 말단인 다른 기관들에게 전달한다. 운동신경세포는 체신경계와 자율신경계 모두의 원심뉴런들을 구성하고 있다.

사이신경세포(Interneurons, 연결뉴런)는 CNS에만 존재하며, 감각 및 운동신경세포를 연결해준다. 이들은 감각 또는 운동 자극을 운반한다. 이들은 척수반사, 수용된 감각의 분석, 운동자극의 조절에 관여하며 또한 기억, 사고(思考) 및 학습에 있어서 중요한 역할을 한다.

신경아교세포는 뉴런을 위한 구조(신경이 누울 수 있도록 짜여진 침대처럼)를 제공하므로 중요하다; 외부 침입물로부터 신경을 보호하고, 신경을 위한 호의적인 환경(영양, 산소 공급 등)을 유지한다. 뉴런은 고도로 전문화되어 있고 살아있는 동안 그들을 지지하는 능력을 제공하는 모든 일반적인 세포소기관을 가지고 있지 않다. 이들은 생존과 기능을 위해 신경아교세포에 매우 의존하고 있다. 예를 들면, 뉴런들은 산소에 대해 제한된 저장능력을 가지고 있어서 산소 감소(무산소증)에 상당히 민감하고 따라서 몇 분 내에 죽게 된다. 신경아교세포의 종류는 아래와 같이 기술된다.

별아교세포(astrocytes)는 CNS에만 있는 큰 세포로 순환계에서 CNS로 들어오는 수액과 물질의 유입을 조절하는 혈뇌장벽(blood-brain barrier)을 유지한다. 또한 뇌구조에 대한 강도를 제공한다.

슈반세포(Schwannn cells)와 **희소돌기아교세포**(oligodendrocytes)는 축삭을 에워싸서 격리체와 같은 역할을 하는 말이집을 형성한다. 말이집신경세포(myelinated neurons)는 대게 운동신경세포에 필요한 자극을 고속으로 전달한다. 말이집형성(myelination)의 손실은 이러한 세포들의

기능장애를유발한다.

미세아교세포(microglia)는 작고 유동적인 포식세포이다.

CNS는 **뇌실막세포**(ependymal cells)에 의해 생성되는 특수한 뇌척수액(cerebral spinal fluid, CSF)에 담겨 있다.

3.3.20 신경계의 독성손상

신경계는 뉴런과 상호작용하는 화학물질이 조심스럽게 유지되어야하는 중요한 전압을 변화시킬 수 있으므로 독소에 매우 영향을 받기 쉽다. 하지만, 대부분의 CNS는 **혈뇌장벽**으로 알려진 뉴런과 혈관 사이의 해부학적인 관문에 의해 보호를 받는다.

가장 중요한 변화는 CNS 안에 있는 혈관의 내피세포와 혈관을 둘러싼 성상세포 사이의 단단한 접합으로 이루어진다. 이것은 화학물질이 혈관 밖으로 및 작은, 지용성, 비극성 분자를 제외하고는 세포내액 속으로 확산되는 것을 방지한다. 필수영양분(글루코오스, 아미노산 및 이온 등)을 뇌로 수송하기 위한 특정 수송기전이 존재한다. 혈관의 관문을 통과하는 화학물질을 퇴치하기 위한 뇌 안의 또 다른 방어기전은 대사효소의 존재이다. 모노아민산화효소(monoamine oxidase)와 같은 특정 해독효소는 많은 화학물질들이 세포내액으로 들어가자마자 독성이 약한 형태로 생체변환시킬 수 있다.

독소로 인한 변화의 기본 형태는 입는 손상의 형태에 따라서 3가지 범주로 - 감각, 운동신경 및 사이신경의 - 나눌 수가 있다.

감각수용체와 **감각뉴런**에 발생할 수 있는 손상은 압력, 온도, 시각, 청각, 미각, 후각, 촉각 및 통증 등의 기본 감각에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들면, 중금속 중독(특히, 납과 수은)은 청력과 시력을 상실하게 할 수 있다. 무기염이나 유기인 화합물을 포함한 일부 화학물질은 감각기능의 상실을 일으킬 수 있다.

운동뉴런의 손상은 근육 약화 및 마비를 초래할 수 있다. 이소니코틴 히드라지드(isonicotinic hydrazide, 결핵 치료에 사용)는 그러한 손상을 일으킬 수 있다.

사이신경 손상은 학습 부진, 기억력 상실, 협동운동장애 및 정서 상태의 문제를 초래할 수 있다. 소량의 무기 수은과 일산화탄소는 우울증과 기억력 상실을 일으킬 수 있다.

3.3.21 신경계 독성손상의 기전

신경계 독성손상은 다음과 같은 기본적인 기전들에 의해 발생한다.

○ 뉴런과 신경아교세포의 직접적인 손상 및 죽음
○ 전기적 전달의 방해.
○ 화학적 신경전달의 방해.

<u>뉴런과 아교세포의 죽음</u> : **뉴런과 신경아교세포 죽음의 가장 흔한 원인은 무산소증(anoxia)으로써, 세포에 산소가 적절하게 공급되지 않거나, 산소를 활용할 능력이 없는 경우이다. 무산소증은 혈액이 조직에 산소를 공급할 능력이 감소되거나**(*헤모글로빈 손상이나 순환 기능 감소*) 세포들이 산소를 활용할 수 없어 발생한다.

예를 들어, 일산화탄소와 아질산나트륨(sodium nitrite)은 혈액이 산소를 조직에 수송하지 못하도록 헤모글로빈과 결합할 수 있다. 시안화수소(hydrogen cyanide)와 황화수소(hydrogen sulfide)는 혈뇌장벽을 통과할 수 있어서, 뉴런과 신경아교세포에 빠르게 흡수된다. 다른 예는 세포효소를 억제하는 불화에세테이트(fluoroacetate, 보통 살서제 컴파운드 1080으로 알려짐)이다. 이들 화학물질들은 세포대사를 방해하고, 신경세포들이 산소를 활용하지 못하도록 막는다. 이러한 종류의 무산소증을 조직독성무산소증(histoxic anoxia)이라 한다.

뉴런은 신체 내 적절치 못한 산소화에 가장 민감한 세포 중의 하나이

다. 몇 분간의 낮은 산소도 뉴런의 죽음을 야기하는 돌이킬 수 없는 변화를 일으키기에 충분하다.

뉴런을 직접 손상시키거나 사멸시키는 것으로 알려진 몇 가지 신경독소들은 다음과 같다 :

- ○ 납(Lead)
- ○ 수은(Mercury)
- ○ 메탄올(Wood alcohol)을 비롯한 일부 할로겐화 산업용제.
- ○ 글루타민산염(Glutamate, 일부 식품의 아미노산).
- ○ 트리메틸틴(Trimethyltin)
- ○ MPTP(헤로인의 오염물질).

어떤 신경독성 물질은 신경 전체에 영향을 주는 반면 어떤 것들은 아주 선택적이다. 예를 들어, 메탄올은 특히 시신경(optic nerve), 망막(retina) 및 관련 신경절세포(ganglion cells)에 영향을 미친다. 트리메틸틴은 대뇌의 한 부위인 해마(hippocampus)속의 뉴런들을 죽인다. MPTP는 중뇌의 한 부위(흑질, *substantia nigra*)의 뉴런을 손상시킴으로써"유사파킨슨씨병"을 일으킨다.

다른 물질들은 *뉴런의 정상 기능에 필요한 단백질 합성 능력을 저하시킴으로써 신경세포(neuronalcell) 기능을* 저하시킬 수 있다. *유기수은화합물은 이런 방법으로 독성 효과를 나타낸다.*

어떤 독소는 뉴런의 일부분에만 영향을 미친다. 만약 세포체가 죽으면, 뉴런 전체가 죽게 된다. 어떤 독소들은 가지돌기나 축삭의 일부만 죽게 하거나 손실을 일으킬 수도 있다. 이 경우 세포가 생존하긴 해도 기능이 저하되거나 완전 상실된다. 보통 축삭은 아주 먼 말단에서부터 세포체로 쪽으로 서서히 괴사가 진행하기 시작한다. 이것을 "역행사망성신경병증(dying-back neuropathy)"라고 한다.

일부 유기인 화학물질(organophosphate, 일부 살충제 포함)은 원위 축

삭병증(distal axonopathy)을 일으킨다. 역행사망성의 기전은 분명하진 않지만, 축삭 내 효소(neurotoxic esterase, 신경독성 에스테라제)의 저해와 관련될 것으로 생각된다. 에탄올, 이황화탄소(carbon disulfide), 비소(arsenic), 에틸렌글리콜(ethylene glycol, 부동액) 및 아크릴아미드(acrylamide)와 같이 다른 잘 알려진 화학물질들도 원위축삭병증을 일으킬 수 있다.

<u>전기적 전달의 방해</u> : **외부 화학물질이 축삭을 통해 시냅스이음으로 전위(임펄스)가 전달되는 것을 방해 또는 간섭할 수 있는 방법은 기본적으로 2가지가 있다.** 하나는 활동전위가 손상되지 않은 축삭으로 이동하는 것을 방해하는 것이다. 다른 하나의 기전은 축삭 또는 말이집 코팅에 구조적 손상을 일으키는 것이다. 완전한 축삭이 없으면, 전위의 전달이 불가능하다.

전위 전달의 방해는 나트륨 및 칼륨 채널과 나트륨-칼륨 펌프를 차단하거나 방해하는 물질들에 의해 야기된다. 이것이 전위의 이동을 약화시키거나, 느리게 하거나 완전히 중단시킨다. 많은 강력한 신경독소가 이 기전에 의해 그들의 독성을 나타낸다.

테트로도톡신(tetrodotoxin, *개구리나 복어 및 기타 무척추동물의 독소*)과 삭시톡신(saxitoxin, *패류중독의 원인*)은 나트륨 채널을 차단한다. 바크라코톡신(batrachotoxin, *화살독으로 사용되는 남미산 개구리 독소*)과 신경막의 침투성을 증가시키는 일부 살충제(*DDT와 pyrethroids*)는 나트륨 채널의 폐쇄를 막아 전하의 반복 생성과 과도한 임펄스를 유도한다.

많은 화학물질은 **말이집탈락**(demyelination)을 일으킬 수 있다. 많은 축삭들(특히 PNS)은 격리작용을 하고 축삭 내 전기적 자극을 제한하는 보호성 말이집으로 둘러싸여 있다. 이러한 포피들을 선별적으로 손상시키는 물질들은 고속의 뉴런 임펄스의 전도를 혼란시키거나 방해한다. 말이집의 부분적 손실은 전기적 자극이 뉴런 주변조직으로 누출되게 하여 펄스가 의도한대로의 강도를 가지고 시냅스에 도달하지 못하게 된다.

다발경화증(Multiple Sclerosis)이나 루게릭병(Lou Gehrig's Disease ;

Amyotrophic Lateral Sclerosis 근육위축가쪽경화증) 같은 일부 질병에서는, 말이집 손실이 감각 및 운동 기능의 상실과 마비를 야기한다. 수많은 화학물질이 말이집탈락을 일으키는 것으로 알려져 있다. 디프테리아 독소는 PNS에서 말이집을 생성, 유지하는 슈반세포에 의한 단백질 생성을 방해함으로써 말이집의 손실을 일으킨다. 트리에틸틴(Triethyltin ; 살생제, 방부제 및 중합체 안정제로 사용)은 말초신경을 주위의 말이집을 방해한다. 납은 주로 말초운동축삭 주위의 말이집 손실을 일으킨다.

화학물질 신경전달의 방해 : **시냅스 기능부전**은 다양한 화학물질의 독성에 대한 일반적 기전이다. 시냅스의 종류는 2개의 뉴런(한 뉴런의 축삭과 다른 한 개의 가지돌기) 사이와, 뉴런과 근세포나 샘 사이 2가지가 있다. 화학물질 전달의 기본 기전은 같다. 중요한 차이는 뉴런과 근세포 사이의 신경전달 화학물질은 아세틸콜린인데 반해, 뉴런 사이에서 관여하는 신경전달 화학물질은 시냅스가 신경계의 어디에 위치하느냐에 따라서 몇 가지가 더 있다는 점이다.

시냅스에서의 신경전달은 다음과 같이 4가지 기본 단계가 있다:

○ 신경전달물질의 합성과 저장(축삭의 종말단추)
○ 신경전달물질의 방출(종말단추에서 연접틈새로 가로질러 이동)
○ 수용체의 활성화(효과기 막: effector membrane)
○ 전달물질의 불활성화(효소가 신경전달물질을 분해 활동전위의 유도를 정지시킴)

활동전위가 종말단추에 도달하면 소포의 저장소로부터 화학적 신경전달물질을 방출하는 데 있어서 정점에 이르는 일련의 사건들이 시작된다. 신경전달물질이 연접틈새를 가로질러 확산된 후, 연접후 부위의 수용체(막에 고정된 거대분자)와 복합체를 이룬다. 이러한 결합은 이온 채널을 개방시키고, 연접후 뉴런, 근육 또는 샘(腺)의 막전위를 변화시킨다. 이렇게 되면, 그 다음의 뉴런이나 수용체 세포에서 임펄스 형성이나 활동 전위의 과정이 시작된다. 하지만, 이러한 수용체-전달물질 복합체가 비활성화 되지 않으면 채널은 지속적인 펄스와 함께 개방된 상태로 유지된다. 그러므

로, 전달물질의 작용은 반드시 종결되어야 한다. 이것은 결합을 깨고 수용체-막을 휴지기 상태로 되돌릴 수 있는 특정 효소들에 의해 이루어진다.

약품이나 환경 화학물질들은 신경전달을 변화시키기 위해 이러한 과정의 특정 지점에서 상호 작용할 수 있다. 생체이물이 어디서 어떻게 작용하느냐에 따라서, 그 결과는 신경전달을 증가시킬 수도 있고 감소시킬 수도 있다. 많은 약물들(신경안정제, 진정제, 베타차단제 등)이 신경전달에 대한 불균형(우울하거나 화나거나 심근이 약할 때 발생)을 바로잡는데 사용되고 있다. 일부 진통제의 작용 모드는 수용체를 차단하는 것인데, 이것은 뇌로 가는 통증전달을 막아준다. 그 밖에도 신경전달을 변형하기 위하여 사용되는 약물이 많이 있다.

신경전달을 교란시킬 수 있는 환경 화학물질에 대한 노출은 독성학에서 아주 중요한 영역이다. 일반적으로 신경독소들은 신경전달 작용에 영향을 주어 연접전 막에서 신경전달물질의 방출을 늘리거나 줄이며, 연접후 막에서 수용체를 차단하거나 또는 신경전달물질의 비활성화를 변형시킨다.

신경독소 목록은 아주 길고 다양하므로, 기전의 범위를 보여주기 위한 몇 가지의 예를 나타내었다.

○ β-Bungarotoxin(코브라과 뱀의 강력한 독)은 신경전달물질의 방출을 방해한다.
○ 전갈독은 신경전달물질(아세틸콜린)의 방출을 증가시킨다.
○ 검은과부거미독은 신경전달물질의 폭발적인 방출을 일으킨다.
○ 보툴리누스 독소(Botulinum toxins)는 신경근육이음부에서 아세틸콜린의 방출을 차단한다.
○ 아트로핀(Atropine)은 아세틸콜린 수용체를 차단한다.
○ 스트리크닌(Strychnine)은 연접후 부위에서 신경전달물질 글리신을 억제해서 CNS에서의 신경흥분성을 증가시킨다.
○ 니코틴(Nicotine)은 특정 부교감신경 수용체와 결합한다.

특히 중요한 신경독성은 아세틸콜린 에스테라제의 저해이다. 아세틸콜린 에스테라제의 특별한 기능은 일단 수용체에 결합되면 두 번째 신경 또는 신경근육 또는 샘의 마디에서 활동전위를 작동시키는 아세틸콜린의 활동을 멈추게 하는 것이며. 만약 아세틸콜린-수용체 복합체가 비활성화되지 않으면, 지속적인 자극이 마비와 죽음을 초래한다.

흔히 사용하는 많은 화학물질, 특히 유기인산염과 카바메이트계 농약(carbamate pesticide)은 이러한 기전으로 포유동물을 중독시킨다. 주요한 군용 신경가스 또한 콜린에스테라제 저해제들이다. 아세틸콜린은 일반적인 신경전달물질이다. 이것은 CNS 내의 많은 시냅스뿐만 아니라 모든 신경근 및 샘 결절에서의 전달을 담당하고 있다.

전형적인 콜린성 시냅스에서는 일어나는 복잡한 일련의 절차를 아래에 나타내었다:

1단계	종말단추에 전기적인 임펄스가 도착하고 망울과 연접전 막을 탈분극화함. 시냅스소포가 아세틸콜린(*Ach*) 방출
2단계	칼슘이온이 종말단추의 세포질 내로 들어감. 시냅스소포가 아세틸콜린 방출
3단계	칼슘이온이 종말단추의 세포질에서 제거됨에 따라 아세틸콜린 방출이 중단됨. 방출된 아세틸콜린은 연접틈새를 가로질러 확산되고 연접후 막의 수용체와 결합. 화학적-조절수용체(chemically-regulated receptors)가 연접후 표면의 단계적인 탈분극화 유도하고 탈분극은 축삭 또는 작동체 세포로 전달됨.
4단계	아세틸콜린에스트라제에 의해 아세틸콜린이 연접후 막 수용체 부위에서 콜린과 아세테이트로 분해됨 콜린은 연접틈새로 재흡수 되어, 많은 아세틸콜린 합성이 가능하게 되며 이후 사용하기 위해 시냅스소포에 저장됨

신경계는 신체에서 가장 복잡한 체계이다. 많은 신경독소들이 어떻게 작용하는지에 대한 이해에는 아직도 많은 빈틈이 있다. 비중으로 볼 때, 가장 강한 독소들은 극미량으로도 충분히 죽음에 이르게 하는 신경독소들이다.

연습문제

문1. 운동과 대사요구 증가로 인한 운동가들의 골근육세포 증가는 다음중 어떤 예인가?
1) 병리학적 적응
2) 생리학적 적응

운동과 대사요구 증가로 인한 운동가들의 골근육세포 증가는 증가된 근육은 해롭기보다는 이롭기 때문에 생리학적인 적응의 예가 이다.

문2. 조직에서 세포수의 증가가 나타나는 세포반응은 무엇으로 알려져 있는가?
1) 위축
2) 비대
3) 증식
4) 화생

증식이 조직에서 세포수의 증가이다.

문3. 비정상적 세포 변화 또는 비정상적 세포 성장 상태로서 세포가 원래세포와는 크기, 형태 및 외관에 있어서 구조적으로 변화되는 것은 무엇으로 알려져 있는가?
1) 형성이상
2) 역형성
3) 신생물

형성이상(dysplasia)은 비정상적 세포 변화 또는 비정상적 세포 성장 상태로서 세포가 원래세포와는 크기, 형태 및 외관에 있어서 구조적으로 변화된다.

문4. 세포핵의 자체붕괴 과정(*종종 "계획된 세포사멸"이라 불리는*)은 무엇으로 알려져 있는가?

1) 세포괴사
2) 아폽토시스
3) 세포팽창
4) 지방변화

아폽토시스는(*종종“계획된 세포사멸”이라 불리는*) 세포핵의 자체붕괴 과정이다.

문5. 세포들이 일상적으로 분할하여 수명이 제한된 세포들을 대체하는 세포범주를 무엇이라 알려져 있는가?
1) 불안정세포
2) 안정세포
3) 영구세포

안정세포는 일상적으로 분할하여 수명이 제한된 세포들을 대체하는 세포이다(*예, 피부 상피세포와 조혈모세포*)

문6. 주변조직으로 침윤 또는 전이 가능한 능력을 가진 신체성장을 무엇이라 알려져 있는가?
1) 양성종양
2) 악성종양
3) 증식

악성종양은 주변조직으로 침윤 또는 전이 가능한 능력을 가지고 있다. 이것은 암과 동일하다.

문7. 대부분의 암은 다음 중 무엇에 기인한다고 생각되는가?
1) 감염
2) 식품첨가물
3) 생활방식 요인
4) 오염

생활방식(음식, 흡연, 성생활 및 음주를 포함)이 모든 암의 약 75%를 야기하는 것으로 여겨진다.

문8. DNA변형(*돌연변이*)이 발생하는 발암과정의 시작단계를 무엇이라 하는가?
1) 진행단계
2) 촉진단계
3) 개시단계

개시단계는 비가역적 변화인 정상세포의 DNA변형(*돌연변이*)로 이루어져 있다.

문9. 대부분의 정상세포에 존재하며 종양발생 유전자에 대한 균형을 유지하는 역할을 하는 세포내 유전자를 무엇이라 하는가?
1) 종양억제유전자
2) 종양유전자
3) 원발암유전자

종양억제유전자는 때때로 항-종양유전자라고 일컬어지고 정상세포에 존재하며 종양발생 유전자에 대한 균형을 유지하는 역할을 한다.

문10. 신경계의 기본적인 두 가지 해부학적 영역은 무엇인가?
1) 대뇌와 소뇌
2) 중추신경계와 말초신경계
3) 뇌와 척수

신경계의 기본적인 두 가지 해부학적 영역은 중추신경계(*뇌와 척수*)와 뇌와 척수를 제외한 모든 신경으로 이루어진 말초신경계이다.

문11. 신경계에서 발견되는 주요한 두 가지 범주의 세포는 무엇인가?
1) 뉴런과 신경아교세포
2) 별아교세포와 미세아교세포
3) 슈반세포와 희소돌기아교세포

신경계에서 발견되는 주요한 두 가지 범주의 세포는 뉴런과 신경아교세포이다. 뉴런은 CNS로부터 다른 신체부위로 정보를 직접 전달하는 역할을 하는 신경기능세포이다. 신경아교세포(신경아교라고도 함)는 신경을 지지하고, 뉴런 주위의 환경을 조절하며, 외부침입자들로부터 신경을 보호하는 역할을 한다.

문12. 축삭으로 전기적 임펄스(*활동전위*)의 전달은 다음 중 무엇으로 구성되어 있는가?

1) 화학적 신경전달물질에 의한 활동전위의 전달
2) 가지돌기로부터 축삭으로 나트륨 이온의 이동
3) 연속적인 일련의 나트륨-칼륨 채널 및 펌프의 개폐

축삭으로 전기적 임펄스(*활동전위*)의 전달은 연속적인 일련의 나트륨-칼륨 채널 및 펌프의 개폐로 구성되어 있다. 활동전위는 한쪽 끝에서(*가지돌기 끝*) 축삭의 말단 끝으로 파도처럼 이동한다.

문13. CNS로부터 다른 기관으로 정보를 전달하는 신경은 무엇인가?

1) 운동신경세포
2) 감각신경세포
3) 사이신경세포

운동신경세포(*작동체 신경, effector neurons*)는 CNS로부터 작동체의 말단인 다른 기관으로 정보를 전달한다.

문14. 뉴런과 신경아교세포 죽음의 주된 원인은 무엇인가?

1) 화학적 전달 방해
2) 전기적 전달 방해
3) 무산소증

뉴런과 신경아교세포 죽음의 가장 흔한 원인은 무산소증으로써, 세포에 산소가 적절하게 공급되지 않거나, 산소를 활용할 능력이 없는 경우이다.

문15. 축삭으로 활동전위(임펄스)가 이동하는 것을 방해하는 주된 기전은 무엇인가?

1) 활동전위를 변화시키는 신경세포막 안팎으로의 나트륨 및 칼륨이온의 이동 차단 및 방해
2) 화학적 신경전달물질의 초과 방출
3) 연접후 막 수용체의 차단

전위의 전달 방해는 나트륨 및 칼륨 채널과 나트륨-칼륨 펌프를 차단하거나 방해하는 물질에 의해 일어난다. 이것이 전위의 이동을 약화시키거나, 느리게 하거나 완전히 중단시킨다.

문16. 시냅스의 두 가지 기본 형태는 무엇인가?

1) 신경근육과 신경샘
2) 중추와 말초 시냅스
3) 두 뉴런 사이와 뉴런 및 작동체 사이

시냅스의 두 가지 기본 형태는 두 뉴런 사이와 뉴런 및 근육세포와 샘 같은 작동체 사이이다. 두 기본 형태의 주요 차이점은 뉴런과 근세포 사이의 신경전달 화학물질은 아세틸콜린인데 반하여 뉴런 사이에 포함된 신경전달 화학물질은 시냅스가 신경계의 어디에 위치하는가에 따라서 몇 가지가 더 존재한다는 것이다.

관련 원문은 National Libary of Medicine의
SIS(speciallized information Services) 홈페이지 중
Toxicology and Environmental Health의 Toxicology Tutor
(http://sis.nlm.nih.gov/Tox/ToxMain.html) 사이트에서
확인할 수 있으며 본문의 상업적인 사용을 금합니다.

알기 쉬운 독성학의 이해

발 행 년 월 일 : 2007 6 !
발 행 처 : 국립독성연구원
발 행 인 : 최 수 영

연 락 처 :]울시 은평구 녹번동 국립독성연구원 일반독성팀
전화 : ~ : 2-380-1820